UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 49

Contribution à l'étude des Meningo-encéphalites à Listeria monocytogenes CHEZ L'ADULTE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Presentée et soutenue publiquement en Juin 1961

PAR

PIERRE FIS

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT *Président*

LAPORTE, ENJALBERT, MONNIER *Assesseurs*

RIBAUT *Suppléant*

TOULOUSE

Imp. MERIC, LECHA, gérant 1, rue du May - Toulouse

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0103

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . .. MM. LAZORTHES.
ASSESSEUR. . . .. DELAS.
Doyens honoraires..... GORSE, CALVET, LEFEBVRE. BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANTA, DUCUING, TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.	MM. MERIEL.
Clinique médicale.	GADRAT.
Clinique chirurgicale et gynécologique.	FABRE P.
Clinique chirurgicale et du Cancer.	GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BAZEX.
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.	MOREL.
Clinique des maladies des voies urinaires.	LHEZ.
Clinique médicale infantile et Puériculture	SOREL.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.	RISER.
Clinique obstétricale.	GUILHEM.
Clinique odonto - stomatologique.	CADENAT E.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Clinique ORL et de chirurgie maxillo-faciale.	CALVET.
Accouchement et Obstétricie sociale.	PONTONNIER.
Clinique traumatisme des membres.	RIEUNAU.
Anatomie.	LAZORTHES.
Anatomie appliquée	POUILHES.
Anatomie pathologique.....	FABRE J.
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Electro-Radiologie.	MARQUES.
Embryologie.	BROUSSY.
Histologie.	BIMES.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.	DARNAUD.
Médecine Légale et du Travail	PLANQUES.
Médecine Sociale.....	BOUNHOURE.
Parasitologie.	BOUISSET.
Pathologie chirurgicale.....	DAMBRIN.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.	SENDRAIL.
Physico-Chimie.	AUVERGNAT.
Physiologie.	SOULA.
Physiologie appliquée et Pharmacologie.	BAISSET.
Physique biologique et médicale.	BUGNARD.
Propédeutique médicale	GERAUD.
Thérapeutique.	DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	MM. COULOUMA.
Pathologie médicale	LAPORTE J.
Bactériologie.	Mme ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie.	MM. LAPORTE Y.
Chimie médicale.....	DOUSTE-BLAZY.
Physique médicale.....	BRU.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Histologie et Embryologie ..	MM. PLANEL.
Physiologie.	MONTASTRUC.
Anatomie pathologique.....	BOUISSOU.
Parasitologie.	RUFFIE J.

AGREGES

Chargés d'enseignement :

Hygiène et Médecine sociale..	MM. MONNIER.
Médecine expérimentale.....	RIBAUT.
Odontostomatologie.	CADENAT H.
Pathologie chirurgicale.	FICAT.
»	PASQUIE.
Pathologie médicale	CALAZEL.
Pédiatrie	BARDIER.
Rhumatologie.	RUFFIE R.
Thérapeutique.	DELAUDE.

Chargés de travaux pratiques :

Médecine légale	MM. GREZES-RUEFF.
Technique chirurgicale.....	ENJALBERT.

Agrégés non chargés d'enseignem. ou de T.P. :

Pathologie chirurgicale.	M. SOUQUET.

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM. THOMAS.
Ophtalmologie.	DEODATI.
O.R.L.	CLAUX.
Pathologie chirurgicale.	DIEULAFE.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON.
Pharmacie chimique et pharmacodynamique.	CAUJOLLE.
Histoire Naturelle.....	DELAS.
Matière Médicale.....	VINCENT.
Chimie pharmaceutique	BLANC.
Botanique et Cryptogamie....	Mme DULUCQ-MATHOU.
Pharmacie galénique.....	M. STANISLAS.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	M. COUTURIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles.	Mlle MEYNIER.
	M. ROUX.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM. BREUILLAUD.
Sciences Physiques.....	PITET.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M. ROCHE.
Secrétaire.	Mme LAFFONT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 49

Contribution à l'étude des Meningo-encéphalites à Listeria monocytogenes CHEZ L'ADULTE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Presentée et soutenue publiquement en Juin 1961

PAR

PIERRE FIS

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT *Président*

LAPORTE, ENJALBERT, MONNIER *Asseseurs*

RIBAUT *Suppléant*

TOULOUSE
Imp. MERIC, LECHA, gérant 1, rue du May - Toulouse

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

JE DÉDIE CE TRAVAIL :

A MON ARRIERE GRAND-MERE

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE, A MA MERE

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRERE

A MON NEVEU

A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Après avoir reçu de vous, tant à l'Hôtel-Dieu qu'à la Faculté, un enseignement et un exemple qui ont profondément marqué notre formation médicale, vous avez bien voulu nous confier ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre grande reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur à la Faculté

Nous avons eu la faveur de bénéficier de votre lumineux enseignement universitaire et hospitalier.

Nous voulons vous exprimer en retour l'assurance de notre profonde reconnaissance.

MADAME LE PROFESSEUR ENJALBERT

Professeur à la Faculté

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre respectueuse gratitude pour l'enseignement que vous nous avez donné et pour la sollicitude que vous avez bien voulu nous témoigner à l'occasion de ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur agrégé à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a permis d'apprécier les brillantes qualités de son enseignement.

Nous le remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUT

Professeur agrégé à la Faculté

Qui nous a fait le grand honneur de siéger à notre jury, qu'il veuille trouver ici nos remerciements les plus sincères.

A MONSIEUR LE DOYEN

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE TOULOUSE

Hommage de notre respectueuse gratitude.

A TOUS LES MEDECINS ET CHIRURGIENS

DU CENTRE HOSPITALIER DE TARBES

Avec toute notre reconnaissance pour l'intérêt et la confiance qu'ils nous ont témoignés.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre vif attachement.

A TOUS LES MEDECINS

ET CHIRURGIENS TOULOUSAINS

QUI NOUS ONT PRODIGUE CONSEILS ET AMITIE

INTRODUCTION

La plupart des ouvrages de microbiologie résument l'étude de Listeria Monocytogènes à quelques paragraphes, les manuels de clinique, sa pathologie à quelques phrases. Comment ne pas déduire ainsi de la faible importance du germe en pathologie humaine ?

Les publications apportées depuis ces vingt dernières années dans les nombreuses disciplines médicales motrent au contraire que la Listeriose est une maladie répandue qui s'étend dans son processus morbide avec la mise à jour de ses caractères.

En cinq ans, cinq souches ont été isolées au Centre Hospitalier Régional de Toulouse par M^me^ le Professeur Enjalbert, chef du laboratoire de Bactériologie clinique.

Sur les conseils de M. le Professeur de Clinique Médicale, Jacques GADRAT, qui observa le dernier cas original dans son service de l'Hôtel-Dieu en 1959, nous avons, avec l'aide de la littérature, entrepris l'étude des *Méningo encéphalites provoquées par Listeria Monocytogènes chez l'adulte.*

Pour mieux réaliser le but qui nous était fixé, il s'avouait nécessaire de posséder un aperçu des caractères spéciaux de l'agent pathogène. Nous espérons qu'avant d'aborder le domaine clinique leur exposé ne sera ni fastidieux ni superflu.

Dans la seconde partie, nous étudierons les aspects de l'affection puis nous envisagerons le diagnostic, les lésions anatomo-pathologiques et le traitement .

LISTERIOSE HUMAINE

L'infection sporadique ou enzootique causée par Listéria monocytogènes peut atteindre l'homme dès la vie intra-utérine et jusqu'à un âge très avancé.

Chez le fœtus et l'enfant de quelques heures, souvent né avant terme, la listériose néo-natale, individualisée par Potel sous le nom de « Granulomatosis Infantiseptica » occasionne des lésions granulomateuses polyviscérales qui, avant de donner lieu à une issue le plus souvent fatale, ne laissent que le temps de constater de gros signes cardio-pulmonaires d'origine centrale. Dans ce cas le diagnostic est basé sur la découverte du germe dans les produits d'excrétion, les humeurs, les enveloppes de l'œuf et autres résidus de l'accouchement. Plus rarement, les examens sérologiques maternels sont capables de se substituer à la bactériologie.

Sans perdre sa gravité, chez le nourrisson la listériose va revêtir une symptomatologie presque uniquement nerveuse du fait d'une plus grande résistance générale laissant paraître la fragilité particulière du système nerveux face à la septicémie granulomateuse.

Les manifestations cliniques ne vont pas se différencier de celles affichées par les autres « bacilloses » neuro-méningées ; hypertonie, tête en hyperextension, fontanelle qui bombe, épisodes excito-moteurs vont indiquer la ponction lombaire et par là mener au diagnostic bactériologique.

Chez le grand enfant et l'adulte, l'infection listérienne possède le même pouvoir pathogène général, mais les manifestations méningo-encéphaliques l'emportent. Dans ces deux formes, les différences sont d'ailleurs extrêmement discrètes.

Plus exposé aux contaminations de toute nature, l'adulte peut présenter des formes locales qui constituent des portes supplémentaires à l'invasion de l'organisme et théoriquement aux métastases neuro-méningées. Ce sont :

— des kérato-conjonctivites purulentes avec ou sans tuméfaction parotidienne et sous-maxillaires.

— des amygdalites isolées, des rhino-pharyngites, des otites.

— des dermites suppurées.

— des vaginites, des métrites, des urétrites et des pyélites.

Faisant suite à la septicopyohémie ou la masquant par la prédominance de leurs symptômes des atteintes viscérales variées, mais dont la somme des publications reste encore très faible comparée aux méningo-encéphalites se rencontrent en pathologie.

— endocardites subaiguës décrites par HOEPRICH, JORDAN et FROMENT ;

— atteintes pulmonaires et pleurales de SEDAILLAN, MOINECOURT et BERTOYE ;

— adénopathies multiples et généralisées avec splénomégalie et mononucléose par NYFELDT ;

— polysérites, hépatites et abcès du tissu cellulaire.

Les méningo-encéphalites primitives dont font partie les quelques cas post traumatiques signalés par les Russes sont difficilement individualisables, car il est malaisé d'affirmer soit l'absence d'un transit hématogène, soit à l'opposé la réalité d'une contamination par la proximité d'un foyer d'infection qui n'abrite pas Listéria monocytogènes.

Chez la femme enceinte la listériose évolue sous une forme purement septicopyohémique.

Qu'elle soit absolument latente, qu'elle se manifeste — difficilement étiquetable — par de la fièvre, des frissons, des troubles digestifs ou des signes infectieux génito-urinaires survenant chez une femme aynat fait des fausses couches, on doit évoquer la listériose lorsque se produit l'accouchement d'un fœtus mort, d'un prématuré ou d'un enfant à terme succombant de septicémie en quelques heures.

ETUDE BACTERIOLOGIQUE

Pour le bactériologiste le diagnostic est relativement facile, encore doit-il penser à L.M. devant tout cocco-bacille Gram + et rechercher quelques-uns des caractères essentiels que nous allons reproduire.

MORPHOLOGIE

Le germe est extrêmement polymorphe que ce soit en culture ou isolé. Sur gélose et eau peptonée ordinaire à 37°, les germes se présentent comme des coccobacilles et des bacilles fins. Les extrémités sont arrondies ou très légèrement effilées. Parfois se rencontrent quelques bacilles volumineux et de rares filaments.

Sur milieux plus riches — gélose au sang, milieu de Loeffler — la taille des germe est nettement plus grande, les filaments sont plus nombreux. L'arrangement sur les frottis n'est pas caractéristique ; ils sont isolés ou groupés et alors orientés en V, en Y, en palissade, en courtes chaînettes, en amas. Plus le milieu est riche, plus les listeries s'alignent régulièrement.

Dans quelques cultures, on a pu voir de petits amas ressemblant à des agglutinats qui peuvent être mobiles, mais ne comportent jamais plus de dix éléments et ne ressemblent nullement aux amas caractéristiques observés dans les cultures de Corynébactéries.

Dans les produits pathologiques, L.M. est isolé ou inclus dans le protoplasme des grands mononucléaires sous forme de bâtonnets trapus avec une extrémité effilée ou renflée, agglutinés ou enchevétrés.

La taille des bâtonnets est classiquement, en moyenne de 1 à μ de longueur et 0,5 à 0,6 μ de largeur. On n'observe ni capsule ni spore même après une dizaine de jours de culture. Listeria Monocytogènes ne possède pas de granulation métachromatique.

PATOCKA en 1956 avança l'existence possible de formes infra-microscopiques.

COLORATION

Listeria monocytogènes est un germe Gram + du genre Listeria.

CULTURE

Listeria Monocytogènes est un microbe aéro-anaérobie qui peut se cultiver très facilement sur milieux ordinaires.

La croissance est optimum à 28° ; à 22° elle est meilleure qu'à 37° quoique satisfaisante encore à cette température.

Le sang, le liquide d'ascite, une concentration de glucose à 1 °/₀₀ ou de tellurite de potassim à 0,05 °/₀₀, la riboflavine sont des facteurs qui améliorent la pousse de ce germe.

— *Sur milieux ordinaires :*

— gélose ordinaire : 2 types de colonies.
  - Colonies minuscules, punctiformes, à bords nets, à surface lisse et luisante, d'aspect gris bleuté transparent. C'est la forme S ou « smooth ».
  - Colonies d'un diamètre important à bords déchiquetés, plus plates, à surface chagrinée, opaques. C'est la forme R ou « rough ».

— gélose de Veillon : colonies sphériques de 1/2 mm de diamètre dans les zones aérobie et anéorobie.

— sérum coagulé : petites colonies presque identiques à celles observées sur gélose au sang.

— pomme de terre : petites colonies grisâtres à surface finement granuleuse.

— bouillon ordinaire : la forme S donne un léger trouble, homogène avec dépôt également léger facilement désintégré par agitation. La forme R donne un trouble plus discret mais un dépôt plus abondant et plus compact.

— *Sur milieux spéciaux :* le germe cultive facilement.

— milieu de CLARK et LUBB : le test au rouge de méthyle est positif par la production d'acéthyl-méthyl-carbinol. C'est la réaction de VOGES-PROSKAUER. La

positivité de ce test est très nette si la réaction est pratiquée le 6e jour ; son intensité peut être beaucoup moindre ou négative si on la pratique le premier jour. SEELIGER insiste sur l'importance de l'utilisation de la méthode de BARRIT dans cette réaction.

— lait et petit lait tournesolés : faible décoloration fugace.

— gélose à l'esculine : noircissement en moins de 24 h.

— gélose au rouge neutre : pas de décoloration.

— gélose au citrate de sodium : aucune Souche ne pousse sur ce milieu de SIMMONS.

— gélose au sous acétate de plomb : il est possible que les stries d'ensemencement noircissent au 3e ou 4e jour mais il n'est pas possible de mettre H2S en évidence.

— gélose au nitrate de potassim : pas de réduction des nitrates en nitrites.

— Le test de BRAUN au KCN est négatif.

— La recherche de la catalase est positive.

— Le test des oxydases est négatif.

— *Milieux synthétiques :*

CURY et GOES ont mis au point un milieu contenant les acides aminés essentiels : riboflavine, thiamine, acide nicotinique, des sels, du glucose ; la croissance de L.M. y est plus faible que sur les milieux naturels.

— *Milieux sélectifs :*

SIMON propose la culture simultanée de L.M. sur milieu liquide de CHAUBERG III et sur bouillon de foie hypersalé ; ces deux milieux sont enrichissants et relativement sélectifs.

DIAZ, da PAZ et da SILVA proposent un milieu au chlorure de triphényl-tétrazolium donnant avec L.M. des condensations cytosplasmiques et une couleur rouge caractéristique du germe.

BIOCHIMIE

Le métabolisme azoté de L.M. se solde par un bilan nul. Le germe ne donne pas d'indol. Il ne manifeste pas d'action protéolytique pour le sérum coagulé du milieu de LOEFFLER, la gélatine, l'œuf coagulé.

Il exerce cependant une action intéressante sur les milieux au sang ; sur gélose au sang de cheval à 5 % l'hémolyse se manifeste totalement en 24 heures sur 1 mm à la périphérie des colonies. Elle s'étend et conflue avec les zones d'hémolyse des colonies voisines. Sur milieu de BORDET GENGOU où la concentration du sang de mouton atteint 20 % l'hémolyse est moins intense et plus longue à se manifester.

Le métabolisme glucidique est étudié en eau peptonée, additionnée dans la proportion de 1 pour 1000 de l'hydrate de carbone envisagé. Du rouge de phénol est additionné au milieu.

Glucose, lévulose, maltose, tréhalose, dextrine, salicine et cellobiose sont fermentés en 24 heures sans production de gaz.

Le saccharose est attaqué par toutes les souches, mais dans un délai de 4à 10 jours. La fermentation du lactose se recherche sur un milieu contenant 10 % de ce sucre : elle s'avère faible ou nulle.

Galactose, arabinose, raffinose, mannitol et inositol ne sont pas transformés.

MOBILITE

La mobilité de L.M. constitue un caractère important du germe. Un prélèvement effectué sur une culture à 28° ou une culture jeune montre des bacilles traversant le champ microscopique en ligne droite ou en faisant des contorsions désordonnées et des pirouettes.

L.M. a tantôt paru immobile, tantôt mobile. PATERSON, GRIFFIN et ROBBINS ont montré que sa mobilité était réelle et qu'elle se trouvait liée au développement de flagelles, ces flagelles eux-mêmes étant fonction de la température.

A 37°, les listeries sont immobiles car dépourvues de flagelles. Entre 18 et 28°, on constate la présence de 4 ou 5 flagelles et simultanément la mobilité. En tube de gélose molle, elle se manifeste par un étalement centrifuge de la colonisation à partir de l'axe d'ensemencement.

TOXINOGENESE

L.M. n'élabore pas d'exotoxine comme il est facile de s'en rendre compte sur les cultures en bouillon vieilles de plusieurs semaines et laissées en étuve. Cependant l'expérimentation montre après injection sous-muqueuse, par exemple, une réaction inflammatoire précoce attribuée à une endotoxine très nécrotique.

VIRULENCE

Elle nécessite parfois pour être mise en évidence un certain nombre de repiquages sur milieux usuels, gélose au sang notamment. SOHIER, de l'Institut Pasteur, a pu isoler en 1948 une souche, L 26, dépourvue de virulence spontanée. D'autres souches sont pathogènes d'emblée, mais leur virulence est variable. Ceci explique que chez le lapin les doses mortelles de bouillon administrées par voie veineuse puissent varier de 1/10 à 1/1000 de cm^3.

RESISTANCE - VITALITE - CONSERVATION.

La résistance du germe est très grande. A la chaleur, L.M. résisterait à une température de 95° pendant dix minutes. Il est tué à 120° dans le même temps.

La multiplication est favorisée par une tension en O2 et CO2 réduite et pour atteindre un développement optimum le germe nécessite un pH ajusté entre 7,2 et 7,6. L'alcolinité lui convient mieux que l'acidité.

Sa vitalité est aussi très grande ; on a pu le remettre en culture après un séjour de...

deux mois à la température du laboratoire en culture sur bouillon.

six mois sur cerveau glycériné.

deux ans sur bouillon ascite en ampoules scellées à l'abri de la lumière.

Dans les conditions normales, la lumière solaire, la dessication, le froid ont peu d'action sur lui. Une des méthodes d'isolement favorite et préconisée par GRAY demande un séjour en glacière (0 à + 4°) pendant huit jours du matériel supposé virulent.

POUVOIR PATHOGNE

Listeria Monocytogènes est pathogène pour toutes les espèces d'animaux de laboratoire, sauf le pigeon. On rencontre aussi des souches naturelle non-pathogènes pour le lapin (BIESTER et SCHWARTZ).

Le pouvoir pathogène expérimental est un moyen diagnostique supplémentaire mis à la disposition du biologiste. Il n'est pas indispensable dans la majorité des cas d'y avoir recours mais si des doutes se présentent sa réponse tranchera.

On l'étudie habituellement grâce à des inoculations chez la poule, la souris, le cobaye et le lapin.

Comme l'ont montré HETTCHE et BRUMMER en 1938, les poissons peuvent être inoculés par voie digestive et intrapéritonéale. Plusieurs semaines après le germe est présent dans tous les tissus. Très abondant dans les reins, il est éliminé par les urines.

Chez la poule et les oiseaux, l'injection de bouillon de culture provoque de l'anorexie, de la diarrhée. La crête se cyanose, l'animal devient aveugle et meurt dans le coma à la fin de la première semaine. A l'examen les lésions prédominent sur le cœur et à un degré moindre sur le foie et la rate, nodules nécrotiques dans le myocarde, épanchement péricardique sérofibrineux. Inoculé à l'imbryon de poulet L.M. provoque des lésions en foyer sur la membrane chorio-allantoidienne dans le foie, le cœur, le système nerveux.

L'injection sous-cutanée ou intrapéritonéale de bouillon de culture au lapin provoque des lésions constituées soit par une infiltration locale œdèmateuse du tissu cellulaire et une hypertrophie ganglionnaire lymphatique soit par une ascite serofibrineuse et des abcès épiploïques. Pour des doses plus élevées offrant la virulence d'un bouillon dilué au 1/10 injecté par voie intraveineuses deux éventualités vont se présenter.

Dans la première, l'animal sa mourir au bout de trois jours. L'autopsie mettra en évidence un foie et une rate criblés de nodules jaunâtres, des reins congestionnés, des capsules surrénales hypertrophiées et un épanchement péricardique sérofibrineux de quelques cm^3. L.M. fourmille dans ces nodules viscéraux.

Si l'animal survit, il va accuser quelques troubles généraux : anorexie, perte de poids, dépression et une hyperleucocytose avec mononucléose qui aura son maximum quatre jours après l'inoculation.

La voie occulaire peut elle aussi servir à la transmission expérimentale de l'affection. Sous le nom de test d'ANTON ou de PONS et JULIANELLE cette inoculation constitue une épreuve diagnostique de premier plan. Après instillation d'une goutte de culture dans le cul de sac conjonctival inférieur, on obtient en moins d'une semaine une conjonctivite aiguë suppurée. Les paupières deviennent œdèmateuses et s'accolent ; en les écartant s'écoule un pus épais composé en grande partie de mononucléaires et de cellules épithéliales dans lesquels on retrouve facilement les germes jusqu'au 9e jour environ. La conjonctive très inflammée présente parfois quelques pétéchies. La cornée est trouble mais s'ulcère rarement.

La guérison complète survient en 1 à 3 semaines sans généralisation de la maladie et en laissant une immunité locale alors que l'œil opposé est encore parfaitement sensible s'il n'a pas été contaminé par une infection de voisinage. Certains auteurs comme BELIN ont pu observer une ulcération de la cornée avec perte de l'œil.

La souris et le cobaye infectés offrent le même tableau de septicémie granulomateuse que le lapine ; de la souris et du cobaye ce dernier seul peut faire une conjonctivite suppurée d'inoculation.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Avant d'affirmer qu'il se trouve en présence de Listeria Monocytogènes le bactériologiste doit élminer des micro-organismes que nous allons passer en revue en précisant les caractères qui peuvent les différencier de L.M.

Il peut y avoir confusion avec les streptocoques, entero-coques et pneumocoques par suite de l'aspect coccoïdal des germes et de la formation relativement fréquente de chaînettes courtes. A l'opposé si les formes bacillaires longues prédominent la confusion est possible avec des corynébactéries. Jusqu'en 1939 avant les travaux de Mary BARBER, ce fut Erysipelothrix rhusopathiae qui, le plus souvent, prit l'identité du germe qui nous retient. Leurs caractères distinctifs sont les suivants :

Listeria monocytogènes	*Erysipelothrix rhusopathiae*
Aspect plus court et plus trapu.	Aspect plus allongé et plus grèle.
Mobile.	Immobile.
Aérobie.	Microaérophile.
Résistant à la chaleur.	Moins résistant.
Développement riche sur tous les milieux.	Développement pauvre.
Se cultive en eau peptonée.	Ne se cultive pas.
Sur gélose : colonies larges, peu transparentes.	Colonies en « goutte de rosée ».
Sur gélose au sang : béta hémolyse.	Béta hémolyse rare.
Noircit la gélose à l'esculine.	Ne noircit pas la gélose à 'lesculine.
Pas de formation d'H2S sur milieu au plomb.	Formation d'H2S.
Décolore le prontosil ajouté au bouillon de culture (Kujumgiev).	Ne décolore pas le prontosil.
Pathogène pour le cobaye, mais non pour le pigeon.	Non pathogène pour le cobaye mais pathogène pour le pigeon.

Pas d'agglutination croisée entre les deux germes.

Chez les streptocoques et enterocoques :

— Tous catalase (—).

— Mobilité rare surtout pour le streptocoque.

— Présence d'hémolyse alpha et gamma.

— Si béta hémolyse les colonies sont épaisses.

— Pas de pousse sur pomme de terre.

— Coagulation du lait par enterocoque.

— Pas de noircissement du milieu à l'esculine, sauf exceptions par enterocoque.

— Enterocoque n'est pas pathogène pour l'animal.

Chez les pneumocoques :

— Catalase (—).

— Culture en « goutte de rosée ».

— Immobilité.

— Capsules et formes lancéolées dans les produits pathologiques.

— Ne pousse pas sur pomme de terre.

Chez les corynébactéries (pseudo diphtériques).

— Granulations méta-chromatiques fréquentes.

— A part C. POINSETTIAE, immobilité et pas de noircissement de la gélose à l'esculine.

— Béta hémolyse présente seulement chez C. BELFANTI, Pyogènes et Pseudo-tuberculosis.

— G. HOFFMANI attaque l'urée avec production d'indol.

— Pas de pouvoir pathogène pour l'animal.

ETUDE SEROLOGIQUE

Le caractère antigénique de L.M. mérite une étude isolée en raison des travaux importants qui lui sont consacrés depuis une vingtaine d'années et des applications pratiques qu'il peut offrir dans les observations où la preuve bactériologique n'est pas faite.

Il ne nous est pas possible dans ce travail de faire un compte rendu détaillé des connaissances théoriques actuelles ; c'est donc essentiellement du côté pratique que nous avons dirigé nos recherches.

Pour débuter, signalons les noms de ceux qui se sont penchés sur le problème : SEASTONE, BARBER, JULIANELLE, en 1945 ROBBINS et GRIFFINS. PATERSON, parallèlement è son confrère américain JULIANELLE, élucida la constitution antigénique de L.M. et depuis 1950, SEELIGER, en dehors de travaux personnels importants, rassemblant un nombre considérable de documents a mis au point les réalisations pratiques aujourd'hui utilisées.

Jusqu'en 1940, on attribuait à L.M. deux antigènes :

— l'un, somatique « O », thermostable.

— l'autre, flagellaire «H », thremolabile.

PATERSON mit en évidence une « mosaïque » d'antigènes en fractionnant les deux précédents en divers facteurs qui, pour le corps microbien, sont les fractions I, II, III, IV, V..., IX et pour l'antigène flagellaire les fractions A, B, C, D. La combinaison permet de répartir les souches en plusieurs immuno-types dont la constitution est visible sur le présent tableau.

Serotype	Facteurs « O »	Facteurs «H»
I	I, II, (III),	A, B.
II	I, II, (III),	B, D.
III	II, (III), IV,	A, B.
IVa	(III), V, VII, IX.	A, B, C.
IVb	(III), V, VI,	A, B, C.
IVc	(III), V, VII,	A, B, C.

JULIANELLE se contentait de séparer les listeries en deux types de souches :

le type I provenait des rongeurs et s'agglutinait en présence du sérum des rongeurs contaminés.

— le type II provenait des ruminants et s'agglutinait avec le sérum homologue. L'homme pouvait abriter soit l'une ou l'autre souche. Comparaison faite entre les deux classifications, il ressort que les deux types I se correspondent, mais que le type II de JULIANELLE correspond au type IV de PATERSON.

On ne pensa pas tout d'abord qu'il existait de relation entre l'immuno-type bactériologique et l'espèce zoologique atteinte ou l'origine géographique de celle-ci. Cependant des observatoins ultérieures ont permis de remarquer que le pourcentage des différents serotypes variait suivant la région d'observation. En Europe, le type I est le plus fréquemment rencontré : sur 150 souches, examinées en 1956 par SEELIGER, 107 appartenaient à ce groupe. Aux U.S.A. et au Canada, la distribution est inverse. En 1959, KING et SEELIGER sur 100 souches montrent la présence de 75 types IV pour 24 types I.

Les deux immuno-types intermédiaires sont plus rares, surtout s'il s'agit du type II. Aux deux souches signalées jusqu'en 1958, nous pouvons ajouter celles isolées par Erdmann et Van Driest dans deux listerioses du nouveau-né

Pratiquement, il est encore à l'heure actuelle très délicat de faire l'inventaire des facteurs antigéniques d'une listerie. A notre connaissance, deux laboratoires au monde en sont seuls capables :

Dr SEELIGER à l'Institut d'Hygiène de l'Université de Bonn.

Dr CHERRY au Centre des Maladies Contagieuses de Georgie, U.S.A.

Cette opération très minutieuse qui constitue le serotypage se fait en utilisant des sérums spécifiques obtenus par la méthode de saturation. Le seul facteur H nécessaire dans le système doit contenir la fraction D. Chaque serotype a par contre son système absorbant spécifique en ce qui concerne le facteur « O ». Ainsi le serotype :

I ayant pour facteur spécifique		I	est saturé par le serotype	III
III	—	IV	—	1 ou II
IVa	—	IX	—	IVc
IVb	—	VI	—	IVa
IVc	—	VII	—	IVb

On a voulu scinder les anticorps antislitériens en précipitines, agglutinines et sensibilisatrices. Un doute persiste en ce qui concerne l'individualité des précipitines car DREW et POTEL n'ont pu malgré leurs efforts les mettre en évidence. L'existence des agglutinines et des sensibilisatrices pourrait être de vérification aisée si les techniques de serodiagnostic et de réaction de déviation du complément étaient très répandues. Nous emprunterons à SEELIGER l'essentiel des notions qui vont suivre.

Les méthodes sérologiques dans la listeriose offrent l'intérêt d'un diagnostic rétrospectif dans les formes où l'isolement du germe n'a pas été possible et celui de suivre l'extension géographique de la maladie.

De telles méthodes, indirectes, peuvent comporter des causes d'erreur fréquentes et de ce fait les épreuves ne seront valables que si elles sont exécutées selon des procédés bien ajustés et par des laboratoires entraînés.

Il est nécessaire de tenir compt ede la diversité des antigènes et c'est ainsi que l'on utilisera des mélanges comprenant, en ce qui concerne le facteur O, les antigènes des types I, III, IV et pour les antigènes flagellaires ceux des types I et IV ; dans le même ordre d'idée lorsqu'on aura besoin d'utiliser des souches standard prélevées en phase « smooth », on les testera non seulement avec le sérum du

malade mais aussi avec des sérums témoins. Si le germe étudié provient d'un isolement déjà ancien, il sera utile de les mettre en suspension dans de l'eau physiologique car très rapidement ces bacilles Gram + deviennent autoagglutinables et présentent tous les caractères de la phase « rough », en particulier la difficulté de dissociation des colonies qui rend tout test d'agglutination impraticable.

Le serodiagnostic de la listériose, type WIDAL, met en présence anticorps agglutinants et antigènes des différents types de listeries. On peut l'utiliser dans deux circonstances : soit que l'on veuille s'assurer de la nature du germe soit que l'on désire connaître celle des anticorps d'un sérum suspect. Dans le premier cas, le germe sera mis en présence d'un serum polyvalent et dans l'éventualité contraire on fera appel à des souches de types différents. La réaction emploi la méthode des dilutions analogue à celle du serodiagnostic des salmonelloses.

Comment devra-t-on interpréter les résultats obtenus ?

La pathologie humaine et animale montre que, sans antécédents conciliables avec l'hypothèse d'une listériose, certains sérums présentent un pouvoir agglutinant antilistérien. WEBB, SEASTONE, JULIANELLE purent le vérifier tout comme BOMMER qui, en 1959, à l'occasion d'un congrès de pédiatres rhénans, publia un rapport de 45 cas chez lesquels, au cours de l'évolution d'affections très diverses, il avait pu constater une élévation importante du taux des anticorps antilistériens ; des titres de 1/2560 se rencontraient fréquemment dans les manifestations frappant le système réticulo-endothélial.

Chez l'homme POTEL ne signale que des taux inférieurs à 1/200 mais découvre chez le cheval 61 % de résultats pouvant être considérés comme positifs et 34 % chez le bœuf.

Dans l'infection bactériologiquement prouvée, les résultats sont souvent décevants car L.M. manifeste un faible pouvoir antigénique : si OSEBOLD trouve la plupart du temps des titres supérieurs à 1/1600, les sérums agglutinants classiquement préparés chez le lapin atteignent des taux élevés en anti H mais dépassent rarement 1/1000 en anti O.

Les résultats sont encore plus faibles dans la maladie humaine et si l'on peut trouver des dilutions de 1/80 à 1/640 positives l'absence total d'anticorps est fréquente surtout dans les formes nerveuses ou de la grossesse. Pour SEELIGER, il semble qu'une dizaine de jours de contact entre le germe vivant e tl'organisme humain soit nécessaire au minimum à l'apparition des anticorps. Dans bien des cas le traitement vient écourter ce délai.

Sur près de quarante observations dépouillées pour réaliser la partie clinique de ce travail, deux seulement mentionnaient la positivité d'une réaction d'agglutination au cours d'examens successifs : celle de GUTZEIT et de HAAS. BEUTE de son côté, trouva un taux de 1/1600 au 14e jour d'une listeriose tandis que TRUB et BOESE enregistrent 1/2560 et 1/640.

D'après SEELIGER, on peut considérer comme positive et en faveur d'une listeriose sans preuve bactériologique une réaction d'agglutination dont le taux minimum est de 1/320. Il ne sera pas nécessaire, toutefois, d'exiger un tel taux si, au cours d'examens répétés, ce que l'on ne saurait trop recommander, le titre s'élève de un ou plusieurs degrés.

La question de la spécificité des anticorps listeriens est posée sans être totalemnet résolue. On pense, puisque nous possédons quelques preuves en faveur de cette hypothèse, qu'il existe une communauté d'antigènes entre L.M. et d'autres micro-organismes. SEELIGER a, pour sa part, montré que certaines souches d'enterocoques du groupe D de LANCEFIELD (Streptococcus fecalis) et L.M. possédaient des éléments communs dans leur formule antigénique ; GIBSON et NYFELDT constatèrent qu'un sérum antilistérien pouvait agglutiner un broyat de staphylocoques dorés ; WELSHIMER rapporte la production d'anticorps antistophylococciques provoquée par l'injection de L.M. à des lapins.

Pour écarter toute équivoque quant à la valeur des tests d'agglutination, signalons que dans les laboratoires de l'Institut d'Hygiène de Bonn il a été possible, au cours de la recherche d'agglutinines spécifiques, d'isoler des anticorps qui correspondaient au type prédominant en Allemagne. De plus ,après absorption d'antigènes enterococciques sériques qui agglutinaient enterocoques et listéries des agglutinines listériennes restaient présentes.

Etant donné les variations enregistrées (une semaine à huit mois) il est impossible de fixer même approximativement la durée de persistance des anticorps dans le sang.

La réaction de déviation du complément objective la présence de sensibilisatrices qui vont rendre L.M. sensible à l'action de l'alexine sérique bactéricide. C'est une réaction que l'on doit considérer comme spécifique malgré son défaut de ne pouvoir donner le type de la souche.

Après GRAY, KOLMER qui essayèrent de mettre au point ce test SEELIGER y parvint en 1955. Expérimentant avec des sérums de malades et de sujets sains, il confirma l'exactitude de la méthode dans toutes les formes de listériose.

L'antigène mis au point est traité par les ultra-sons afin d'être plus actif et plus stable en suspension ; il est conservé en glacière après addition d'un antiseptique : solution phéniquée à 0,5 %. La technique est celle de KOLMER, mais utilise une quantité double de complément ; un sérum témoin positif et négatif servent de contrôle.

En pratique le titre limite est de 1/10 et, ici aussi, une augmentation du titre d'un examen à l'autre sera en faveur d'une listériose en évolution ou récemment guérie.

GUTZEIT et SEELIGER purent ainsi, en 1956, définir l'étiologie d'un syndrome neurologique polyfocal, évoluant depuis trois mois, en obtenant les résultats suivants aux dates indiquées :

le 21-10-1955	1/10 ++++
le 18-11-1955	1/10 +++
le 2- 2-1956	1/5 +++

ACTION DES ANTIBIOTIQUES SUR LISTERIA MONOCYTOGENES

A l'heure actuelle, tout laboratoire est cepable, par la méthode de diffusion sur gélose avec disques, de donner en même temps que l'identité d'un germe, celle des facteurs qui ont inhibé sa croissance. Le clinicien adapte le traitement compte tenu de la réponse du biologiste et de la tolérance par l'organisme des drogues actives.

Nous nous proposons d'étudier, individuellement, l'action des substances jusqu'ici opposées à Listeria monocytogènes pour rejoindre finalement les conclusions généralement admises.

Rares sont les cas de guérison observés dans des listérioses graves avant la découverte des sulfamides. Ces antagonistes de l'acide para-amino-benzoïque, ont constitué un grand progrès et permettent de trouver des cas favorables dans les observations de PORZECANSKI, WAGNER, PORTER, SAVINO, HARVIER et BEUTE malgré la discordance des résultats obtenus « in vitro ». Ainsi, bien que OZGEN, BERRY, HEIN signalent des résistances à 20 et 25 mg %, LINZENMEIER obtient une bactériostase pour des doses 2 et 4 fois inférieures. VOILQUIÉ, outre une sensibilité moyenne aux quatre principaux composés, constate l'action excellente de la Nitrofurantoine sur ses cinq souches.

In vitro, PORTER et HALE, par traitement de la souris inoculée, ont obtenu 77 % de guérison après administration de sulfanilamide et 90 % après sulfapyridine.

Administrés par voie générale la sulfapyridine, le sulfathiazol et la sulfadiazine donnent de bons résultats, car ils diffusent bien dans les sereuses et le L.C.R. La sulfanilamide compense une faible diffusion par sa forme d'administration intra-thécale.

Les sulfamides et la pénicilline forment une association synergique intéressante comme le prouvent, entre autres, LINZENMEIER et SEELIGER qui, en 1952, étudièrent dans ces conditions la souche isolée du sang d'un nouveau-né. Celle-ci, alors qu'elle s'avérait sensible à 12 mg % de sulfafurazol et à 0,45 U/cm³ de pénicilline, fut inhibée par une solution renfermant 6 mg % de sulfamide et 0,075 U/cm³ de pénicilline.

HAAS, HANDELMANN, WELSHIMER doivent à cette association la terminaison favorable de certains cas de listériose qu'ils eurent l'occasion de diagnostiquer.

Le nombre des antibiotiques fungiques est actuellement tel qu'il devient rare de ne pas trouver un produit actif contre un germe causal particulier.

Au cours de l'année 1959 VOILQUIÉ et l'Institut Pasteur de Lyon étudièrent l'action de dix-huit antibiotiques sur cinq souches humaines de listeries : leurs résultats sont nous permettre de posséder une idée générale en ce qui concerne la qualité des drogues actives. Listeria monocytogènes montrait une sensibilité...

Nette pour : l'Erythromycine, la Néomycine, la Cathomycine, la Soframycine et la Ristocetine.

Moindre pour : la Pénicilline, la Streptomycine, le Chloramphénicol, les Tetracyclines, l'Oléandomycine, la Spiramycine, la Magnamycine et la Kanamycine.

Nulle pour : la Polymyxine, la Bacitracine et la Colimycine.

Cette liste vérifie les résultats obtenus par LINZENMEIER et SEELIGER, ainsi d'ailleurs que ceux des antibiogrammes rencontrés dans bon nombre d'observations dont la nôtre.

Parmi les substances actives, il en est dont l'usage thérapeutique n'est pas très usité. C'est ainsi que la Néomycine est très mal résorbée par le tube digestif alors qu'administrée par voie intramusculaire, elle s'avère toxique pour les reins et le nerf auditif.

La Soframycine s'utilise surtout en applications locales ; sa toxicité rénale et auditive interdit son emploi par voie générale, par contre il semble que son introduction par voie rachidienne soit bien supportée. On injecte dans ce cas 5 à 10 mg en diluant le contenu d'une ampoule dans 10 à 20 c^3 de soluté physiologique isotonique (MINABERRY, PHELIZOT).

La Ristocetine est à l'heure présente peu connue, cependant bactériostatique à la dose de 1 à 5 gamma %, elle peut s'administrer, par voie intraveineuse lente, à raison de 25-75 mg/kilo/jour. KANNER trouve une diffusibilité dans les espaces sous-arachnoïdiens plus grande à travers une membrane enflammée que saine.

La Cathomycine, active elle aussi, ne franchit pas la barrière hémonéningée. GIUSTI et MORI l'ont utilisée en injection intra-rachidienne à la dose de 20 à 40 mg en 1958 dans six cas de méningites à staphylocoques. Les injections furent répétées deux à quatre fois, le produit étant dilué dans de l'eau distillée. Les effets thérapeutiques furent satisfaisants et la tolérance locale bonne.

L'Erythromycine se montre en général active sur L.M. comme le signale RAVAULT, à un taux de 1,4 et 2 gamma/cm^3 mais si elle diffuse bien dans les sereuses, il n'en est pas de même pour les espaces sous-arachnoïdiens même au cas d'inflammation méningée. En raison de son action irritante l'erythromycine ne peut être utilisée par voie locale. Nous croyons voir là la raison d'une utilisation peu fréquente.

Nous terminerons cette étude des antibiotiques actifs mais peu manipulés en signalant que la Spiramycine et la Magnamycine ont été signalées bactériostatiques à la concentration respective de 4 microg/cm^3 et 0,18-0,75 microg/cm^3. Leur emploi n'est pas à conseiller dans les méningites suppurées car ils ne passent pas dans le L.C.R. Outre VOILQUIÉ de nombreux auteurs tels que HOOD, signalent la résistance de L.M. à la Polymyxine qui n'agit en général que sur les

germes Gram. (—). Les quelques taux de sensibilité rapportés, 12 à 25 gamma/cm³ d'après LINZENMEIER et SEELIGER, sont irréalisables « in vivo ». Ces mêmes auteurs trouvent une concentration bactériostatique identique pour la bacitracine qui semblerait donc peu utilisable si de nombreux autres antibiogrammes n'apportaient la preuve contraire. Généralement active sur les germes Gram + elle ne passe pas dans le L.C.R. Si donc l'antibiogramme effectué sur une souche particulière révèle une sensibilité marquée, la seule ressource sera de l'utiliser comme JAWETZ, pour des méningites staphylococciques, à des doses intra rachidiennes de 1000 à 10 000 unités. Son utilisation est donc exceptionnelle.

Les antibiotiques les plus employés jusqu'à présent et qui se montrent les plus maniables sont encore la pénicilline, la streptomycine, la chloramphénicol et les dérivés de la tétracycline dans les conditions particulières où nous allons les étudier.

PENICILLINE

La pénicilline donne des résultats paradoxaux. Ainsi FOLEY et EPSTEIN, en 1944, sur sept souches trouvèrent une résistance quarante fois supérieure à la dose inhibitrice du staphylocoque et du streptocoque. HANDELMANN, SEDALLIAN, STANLEY, et ZINCK confirmèrent ces constatations. LINZENMEIER et SEELIGER par contre, obtinrent une bactériostase avec 0,45 U/cm³, CHTCHEGLOVA et TSVETKOVA, pour une concentration de 10 millions de germes, trouvèrent un taux maximum de 1 unité ; BAKULOV, 0,3 à 0,9 U/cm³.

Si dans certains cas cet antibiotique peut se montrer actif sur les bouillons de culture septiques, il n'en est pas toujours de même dans l'organisme et nombreux sont les cas où ils n'entraînent qu'une prolongation de la vie de quelques jours.

Pour CHTCHEGLOVA, 22 souris, inoculées avec une dose capable de les tuer en 48 heures, sont mortes malgré l'administration quotidienne de 1500 unités de pénicilline.

TSVETKOVA sur vingt souris traitées avec 5000 unités, matin et soir, obtient deux survies ; dix autres dont la dose n'avait été que de 3000 unités sont mortes dans un délai de 3 à 35 jours. ORTEL et OZGEN obtinrent, de leur côté, des résultats sensiblement équivalents.

En pathologie vétérinaire, il a été possible d'enregistrer des guérisons, surtout en ce qui concerne les ruminants ; il n'en est pas de même en médecine humaine où les cas de listériose traités par la seule pénicilline sont excessivement rares. WINKLES rapporte une évolution fatale.

Nous considérons donc L.M. comme peu sensible à la pénicilline et nous devons souligner que dans le traitement des méningites l'attention des cliniciens a souvent été attirée par sa toxicité vis-à-vis du tissu nerveux lorsqu'elle est injectée dans les espaces sous-arachnoïdiens, pour compenser sa mauvaise diffusion à travers la barrière hémo-méningée.

STREPTOMYCINE

Si l'on considère que le taux de sensibilité accessible par les traitements habituels est de 3 à 15 microg/cm^3 pour la streptomycine, BENNET, HEIN, SEDALLIAN et ZINCK la découvrent inactive, alors que pour LINZENMEIER, ORTEL, OZGEN et STANLEY les résultats sont favorables à l'utilisation. Les auteurs russes, déjà cités, trouvent eux aussi, des résultats assez discordants : 0,1 à 0,8 microg/cm^3 dans un cas et 10 à 20 dans l'autre.

Sur ces constatations, on peut envisager comme problématique la streptomycionothérapie d'autant plus que l'acquisition d'une résistance rapide est une éventualité malheureusement trop souvent constatée expérimentalement, puisqu'on a pu obtenir des souches se développant dans des milieux contenant 10 000 gamma/cm^3 de streptomycine. Devant de tels résultats GRAY n'envisage que très difficilement une thérapeutique isolée par la streptomycine. Les résultats obtenus chez l'animal viennent renforcer cette opinion car

une application à la maladie animale, analogue à celle que nous avons donné pour la pénicilline TSVETKOVA n'obtient que 15 % de survies avec des doses fortes, tandis que ORTEL déplore 100 % d'échec. Pour cet auteur, les résultats défavorables ne seraient pas dus à l'édification d'une résistance, car les germes isolés des cadavres retrouvent après traitement la sensibilité découverte lors du premier test.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune observation susceptible d'apporter un démenti à l'opinion généralement admise selon laquelle L.M. est considéré comme résistant à la streptomycine.

Si l'association pénicilline-streptomycine ne s'était pas comportée de façon fort différente l'emploi de ces deux antibiotiques aurait dû être abandonné. Souligné de nombreuses fois déjà en thérapeutique, nous devons donc signaler ici l'effet synergique potentialisateur d'une telle association, analysé dans le domaine de la listériose par LINZENMEIER et SEELIGER, qui constatèrent que :

— Pénicilline 0,2 U/cm^3 + Streptomycine 0,4 gamma/cm^3 avait sensiblement le même effet que si la pénicilline

— Pénicilline 0,25 U/cm^3 + Streptomycine 0,5 gamma/cm^3 amènent une bactériostase totale en moins de 48 heures.

— Pénicilline 0,3 U/cm^3 + Streptomycine 0,6 gamma/cm^3 produisent un effet bactéricide en moins de 18 heures pour une concentration de 20 000 germes/cm^3.

Dans ces conditons, aux doses habituellement utilisées en clinique, la pénicilline et la streptomycine associées doivent être retenues dans le traitement de la listériose.

Si ODEGAARD, LINE et CHERRY n'eurent que des échecs, peut-être faut-il invoquer un retard dans l'application du traitement car, SEDALLIAN utilisant les mêmes drogues obtint, sur trois cas, deux guérisons.

CHLOROMYCETINE, TETRACYCLINE ET DERIVES

NOMANN et LONGFELLOW, en 1951, étudièrent sur trois couches de listéries, les effets de la chloromycétine et de l'auréomycine ; ils purent ainsi constater une efficacité supérieure de cette dernière. Alors que le pourcentage de succès variait de 14 à 35 % chez les souris traitées par la chloromycétine, l'auréomycine entraînait de 80 à 100 % de survies, malgré que les taux bactériostatiques de chloromycétine aient laissé présager un pourcentage de succès supérieur. Dans la majorité des antibiogrammes, le chloramphénicol est, en fait, sensible à des taux égaux ou inférieurs à 3 gamma/cm^3.

Si comme ORTEL le fait remarquer dans le compte rendu de ses travaux, les résultats de la chloromycinothérapie ne sont pas très démonstratifs, il est cependant utile d'insister sur la qualité majeure de cet antibiotique à savoir sa très grande diffusibilité dans les espaces sous-arachnoïdiens, surtout en cas de méninges enflammées

BENNET obtint un échec dans une méningite de l'adulte mais WELSHIMER obtint deux guérisons par l'association pénicilline-tifomycine et BINDER une troisième en l'associant avec la streptomycine par voie générale et intrathécale.

L'activité de l'auréomycine se retrouve, au laboratoire et chez les malades dans de très nombreuses publications, outre celles de GRAY, BENNET, HEIN, ODEGAARD et ZINCK, puisque les concentrations bactériostatiques s'échelonnent entre 0,04 et 0,75 gamma/cm^3.

ORTEL et ZINCK ont démontré son activité chez les souris, GRAY chez les lapins inoculés par voie intraveineuse et intracérébrale ; chez l'homme, les cas de guérison sont aussi nombreux.

Comme l'a montré ORTEL dans une étude comparée entre l'auréomycine et la terramycine, celle-ci se révèle inférieure à la précédente tout en conservant cependant une valeur très appréciable. Il obtint en effet dans des conditions identiques sur deux lots de 100 animaux traités, 71 guérisons avec l'auréomycine et 48 avec la terramycine.

LINZENMEIER et SEELIGER approuvent ces constatations.

La tétracycline est cependant, dans cette série, le plus souvent utilisée en clinique par les auteurs anglo-saxons.

Chacun de ces produits présente une activité antibactérienne très étendue et très importante. Cependant leur mauvaise pénétration dans le L.C.R. fait que leur emploi dans le traitement des méningites suppurées reste très aléatoire. La tetracycline possède la molécule la plus diffusible et d'après MIANO le métaphosphate de sodium joint à la tétracyline dans l'Hexacycline amélioraient la diffusion.

Ces antibiotiques sont surtout bactériostatiques ; leur activité bactéricide ne peut être décelée que par des concentrations très importantes irréalisables dans l'organisme. C'est dire que les utiliser sousentend le faire de façon prolongée.

En tant qu'arme efficace vis-à-vis de L.M., nous pouvons donc compter sur les tetracyclines, certains antibiotiques récents, rarement employés, sans négliger les associations sulfamidées, sulfamide-pénicilline et streptomycine-pénicilline. Le chloramphénicol peut aussi rendre des services que l'antibiogramme ne laisse souvent supposer.

EPIDEMIOLOGIE

A l'heure présente bien des inconnues persistent dans ce domaine. Nous nous contenterons, dans ce qui suit, de rassembler les notions susceptibles de donner du problème une vue d'ensemble aussi complète que possible.

Nous étudierons successivement les sources d'infection, la transmission du germe et le terrain sur lequel peut évoluer la listériose.

SOURCES D'INFECTION

Les sources d'infection sont plus rarement humaines qu'animales. Dans les deux espèces, les matières virulentes sont constituées par de nombreuses sécrétions muqueuses : l'urine, les féces, le lait, le liquide amniotique et le délivre dans les avortements à listéria. On sait que des souris infectées expérimentalement, peuvent si elles survivent, devenir éliminatrices de germes à la suite d'une colonisation de L.M. dans les voies d'élimination. Chez l'homme, le méconium du nouveau-né infecté constitue la source d'isolement la plus riche.

WINN et CHERRY apportent la preuve que de nombreuses souches ont été obtenues à partir de sécrétions rhino-pharyngées et urétro-génitales. Ces auteurs purent isoler L.M. du rhino-pharynx de huit malades présentant une affection du carrefour aérien.

Chez l'homme comme chez l'animal, l'isolement de porteurs de germes n'est pas définitivement admis ; l'exemple humain précédent peut cependant permettre d'évoquer leur existence d'autant plus que KAPLAN, en 1945, pouvait citer le cas d'un malade convalescent chez qui on avait retrouvé le germe au niveau du rhino-pharynx et que STANLEY, en examinant 588 prélèvements de nez et de gorge, avait individualisé quinze souches listériennes possibles.

Dans l'espèce animale, les rongeurs paraissent jouer le rôle prépondérant pour assurer la pérennité de la maladie ; ils sont suivis par la volaille.

MARCHIAVELLO présente le cas de rats sauvages sains, dans le nord-est du Brésil, qui abritaient L.M.

En 1937, GIFFORD et JUNGHEER, étudiant la maladie dans le Connecticut, trouvèrent une épidémie chez le raton-laveur.

En 1948, LEVY isole L.M. chez le campagnol au cours d'une épizootie d'animaux de laboratoire.

En 1950, MORISS et NOMANN purent mettre en évidence ce même agent infectieux chez des furets apparemment sains .

En 1957, OSEBOLD, au cours d'une épidémie chez des ruminants, retrouve le germe dans les viscères d'une mouflette.

Dans le même sens de nombreux auteurs ont remarqué l'éclosion fréquente de la maladie après la distribution d'un nouvel ensilage risquant d'avoir été contaminé par des déjections de rongeurs. L'apparition anarchique et la persistance de la listériose des animaux domestiques seraient dues à ces réservoirs, presque incontrôlables que sont les animaux sauvages.

TRANSMISSION

Comme dans de nombreuses maladies infectieuses les deux voies de transmission classiques, directe et indirecte, interviennent dans la listériose.

La contagion directe, homologue ou croisée, peut être assez facilement observée : la contamination de l'enfant au cours de l'accouchement en est la preuve la plus typique.

Dans une même espèce, les sécrétions nasales, lacrymales ou génitales peuvent par contact direct provoquer de nouveaux cas.

La preuve d'une transmission sans intermédiaire de l'animal à l'homme s'illustre par les observations de FELSENFELD et d'ANTON. Le premier cite le cas d'employés d'un commerce de volailles de Chicago qui se contaminèrent au contact d'animaux malades tout comme, d'ailleurs le laborantin d'ANTON.

Du fait de la très rare élimination du germe dans la maladie humaine la contagion d'homme à homme reste exceptionnelle. Nous rapporterons cependant les observations de PATOCKA et ERDMANN dans lesquelles deux femmes enceintes, l'une médecin, l'autre infirmière, se sont contaminées au contact d'enfants ou de parturientes malades et ont donné le jour à un enfant infecté ou mort-né.

Le rlôe de la contagion indirecte est plus important en raison des grandes facilités de diffusion du germe. La transmission peut se faire au moyen d'objets souillés au contact des malades. C'est sans doute ce qui se produisit à l'origine de petites épidémies de crêches ou de maternités signalées par BURN, LINE et CHERRY il y a quelques années ou tout récemment par NASSAN en Israël, qui diagnostiqua quatre cas simultanés de méningo-encéphalite chez des enfants.

La contagion hydrique n'a pas été prouvée, mais rien ne permet de l'éliminer dans le règne animal où les individus boivent la plupart du temps une eau polluée.

Le lait et les produits laitiers sont au contraire souvent mis en cause : WRAMBY en Suède isole Listéria du lait et du pis d'une vache atteinte de mammite ; de VRIES et STRIKWERDA découvent la même atteinte chez un autre animal et constatent l'élimination du germe dans le lait pendant trois semaines.

Après un avortement listérien, GOYON et LECOMTE affirment que l'excrétion de L.M. est constante et persistance ; si l'on ajoute que pour MANDRON la pasteurisation du lait n'est efficace que si celui-ci contient moins de 5×1000 microorganismes/cm^3, chiffre dépassé après un avortement, on conçoit les risques encourus par les consommateurs d'un lait non contrôlé.

POTEL peut rattacher à une source laitière l'épidémie de listériose qu'il diagnostiqua à Halle (Allemagne orientale).

Si certains auteurs, notamment SCHMIDT, NYFELDT et SEELIGER ont insisté sur le rôle contaminateur du lait, d'autres ont voulu enregistrer moins de cas humains de listériose pendant les périodes où la production du fromage est ralentie.

D'une façon générale, tous les dérivés de l'animal mort infecté peuvent se retrouver à l'origine de l'infection et de la maladie humaine. Les œufs et la viande de consommation jouent un rôle certain, comme on a pu l'objectiver en U.R.S.S. lorsqu'on enregistra une petite épidémie d'angines listériennes localisée après que les habitants eurent absorbé de la chair de porcs malades.

Les pêcheurs et les chasseurs peuvent se contaminer avec leurs victimes, ainsi que le prouvent les travaux du Professeur LUCAS de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort qui, depuis le second semestre de 1959, isola quatorze souches à partir de la volaille et du gibier (perdrix, faisan, lièvre) et ceux du Professeur JOUBERT de Lyon qui mit le germe en évidence chez les truites des torrents savoyards.

Le sol, souillé par des déjections, explique les infections contractées à son contact ou à celui des poussières. ODEGAARD nous retrace l'observation d'un paysan norvégien qui, avant de mourir d'une méningo-encéphalite, avait inhalé des poussières provenant de la litière de ses brebis contaminées. Dans le même esprit, SEELIGER signale l'exemple de cordonniers qui se contaminèrent en manipulant des chaussures crottées.

L'intermédiaire de certains insectes vecteurs a été évoqué : GILL fit, d'abord, peser le doute sur « Oestrus ovis » qui est une mouche vivant en Australie dans les narines du mouton ; on soupçonna par la suite « Dermanyssus gallinae » qui est une teigne du canari. Les Russes offrirent une troi-

sième éventualité en isolant L.M. de certains tiques du bétail : « Oldworld tick Ixode ». Nous avons trouvé chez un malade de WELSCHIMER et WINGLEWISCH qui, quelques jours avant le début d'une méningite listérienne, chassait le cerf, la notion de piqûres de tiques qui parasitaient abondamment l'animal abattu.

TERRAIN

A la suite de certaines observations puisées dans la littérature, nous pensons pouvoir, ne serait-elle que passagère, introduire la notion d'immunité dans la listériose.

OSEBOLD, SAWYER et NJOKU OBI, par des expériences chez l'animal, ont pu mettre en évidence une immunisation active ; chez la souris, elle a été créée par l'inoculation de doses subléthales d'une culture vivante et virulente. Chez le mouton, après avoir utilisé une méthode identique, il a été démontré que sur treize individus « vaccinés » douze résistèrent à une injection intracarotidienne qui, dans des circonstances normales, aurait provoqué une encéphalite. A l'autopsie de ces moutons, sacirfiés intentionnellement, le germe ne fut pas retrouvé.

Les auteurs russes ont annoncé la mise au point d'un vaccin antilistérien actif.

L'immunisation passive peut être envisagée comme conséquence de la précédente : WEBB, combinant sérum antlistérien et sulfamides, obtient 100 % de guérison chez des souris infectées avec 100 doses léthales et 90 % avec 1 000 doses. En raison de la faible persistance des anticorps antilistériens spécifiques, il ne semble pas que l'immunité soit durable.

La listériose constitue une infection, signalée sur tous les continents, de mieux en mieux connue et semblant sévir avec prédilection dans les régions d'élevage ce qui expliquerait le rôle de l'animal et l'atteinte plus fréquente des populations rurales.

C'est une maladie sporadique ou enzootique en nette augmentation depuis une vingtaine d'années en raison d'une meilleure connaissance de sa clinique et de l'isolement plus facile de l'agent causal.

Certaines professions, outre les ruraux, sont particulièrement exposées : vétérinaires, garçons d'abattoirs, équarisseurs, bouchers... et quelques causes favorisantes se présentent.

Intrinséques, elles mettent le terrain en état d'infériorité devant l'agression et sont représentées par la fatigue physique, la gestation, une maladie en cours d'évolution et l'immaturité de l'organisme dans les infections du nouveau-né. L'âge, le sexe ne semblent pas avoir d'influence sur l'éclosion de la maladie. Certaines espèces animales, félidés, canidés et colombins offrent une résistance naturelle.

VERGÉ et GORET font intervenir un facteur extrinsèque intéressant ; pour eux, il existerait une association pathogène entre L.M. et un ultra-virus. Dans cette éventualité, il serait considéré comme un germe de sortie et si l'on admet son saprophytisme, il est permis de penser qu'il ne se révèlerait virulent qu'après la préparation d'un virus.

OLSON démontre la présence d'un facteur augmentant la pathogénicité des listéries. Isolé du sang d'un mouton malade, ce facteur s'est révélé par inoculation en association avec Listéria monocytogènes.

LISTERIOSE ANIMALE

Nos brèves connaissances en zoopathologie facilitant l'étude de la maladie humaine, nous avons cru devoir les exposer.

La listériose se rapproche de la toxoplasmose et de la tularémie. Comme celle-ci, elle atteint de nombreux animaux d'espèces variées. Inoculable elle permet d'étudier au laboratoire le mystère encore brumeux du processus pathogénique, l'élimination du germe et de reproduire la mlaadie dans toutes ses formes.

A l'heure actuelle, plusieurs dizaines d'espèces d'animaux, domestiques ou sauvages, oiseaux ou mammifères, susceptibles de rentrer en contact avec l'homme sont connues comme pouvant abriter L.M.

Depuis qu'il fut isolé dans le foie d'un lapin par HULPHERS le micro-organisme l'a été chez le cobaye (1921), la gerbille (1922), le coq de bruyère (1942), le lièvre, le raton laveur, le renard argenté, le campagnol et le furet.

C'est grâce à MATHEWS (1928), JONES et LITTLE, SEASTONE, OLAFSON, GRAHAM que la listériose bovine fut individualisée. Les ovins qui payent aussi un lourd tribut à la maladie doivent à GILL la mise en évidence de la « Circling Disease », SEASTONE en 1939 étudie la maladie chez la chèvre en même temps que BIESTER et SCWARTZ, chez le porc.

En France, la poule est fréquemment atteinte (LUCAS) et depuis les travaux de BELIN en 1953, le cheval, considéré comme réfractaire, fait partie des espèces touchées.

La fréquence de la listériose animale semble s'être accrue chez nous au cours de ces dernières années proportionnellement à l'augmentation de l'élevage. Elle prédomine dans quatre foyers essentiels : la Bourgogne, le Nord et la région parisienne, la Bretagne et le Sud-Ouest.

La maladie est saisonnière car on la décèle dès la fin de l'automne et jusqu'au début de l'été. Sur 2 106 cas enregistrés par le laboratoire du Centre des Maladies Contagieuses de Georgie, de 1954 à 1956, 72,2 % vérifient cette répartition.

Elle n'affecte pas la forme épizootique mais sporadique ; de ce fait, des cas nombreux et simultanés dans un même troupeau sont inhabituels. L'affection apparaît en général sans introduction d'animaux jusque-là étrangers au troupeau, mais nombreux sont les auteurs qui ont remarqué l'éclosion fréquente au cours de la consommation d'ensilages nouveaux. Comme le montra GRAY au cours de recherches expérimentales L.M. peut vivre de 6 à 26 semaines sur de la paille ou du foin.

Complétons maintenant les notions de pouvoir pathogène par les constatations suivantes.

Nombreux sont les cas où l'encéphalite, fatale en 24 heures, succéda à l'inoculation intra-carotidienne ou intra-cérébrale de nombreuses espèces.

L'expérimentation d'OSEBOLD, très importante chez la souris et le mouton par inoculation muqueuse et sous-muqueuse semble se rapprocher au maximum des conditions naturelles de pénétration dans l'organisme vivant.

Avant lui, GILL chez le mouton, PATERSON chez le lapin et le singe avaient provoqué des méningo-encéphalites par contamination de la muqueuse nasale ; MURRAY, SCHULTZ, VERGÉ et GORET, GRAY s'étaient penchés avec succès sur la fragilité de la muqueuse digestive et ASAHI sur la conjonctive oculaire.

De tous ces travaux, il ressort que muqueuse nasale, digestile, génitale et parfois oculaire sont susceptibles de laisser pénétrer le germe dans l'organisme. Cette suspicion est accrue par l'existence fréquente de rhinites ou de conjonctivites chez les animaux malades.

L'infection évolue classiquement selon trois formes :

— Formues aiguës, rares, fatales représentées par des septicopyohémies avec localisation encéphalo-méningée.

— Formes sub-aiguës avec guérison complète.

— Formes inapparentes dans une grande majorité des cas.

L'organisme animal se défend bien contre Listéria monocytogènes ainsi que le prouvent les réactions locales violentes obsrevées après inoculation sous ectodermique. Dans les formes subaiguës, il est toujours possible de constater de l'anorexie, une baisse de poids, un état dépressif, une leucocytose (polynucléose chez le mouton, monocluéose chez le lapin), une augmentation (jusqu'à 1/1600 pour OSEBOLD) du taux des anticorps.

S'il est rationnel d'affirmer que la maladie peut apparaître à la suite d'une effraction muqueuse, il ne faut pas tenir, à tout coup, pour responsable de la dissémination le trajet lymphatique.

Le revêtement des cavités faciales franchi, deux avenues s'ouvrent devant Listéria pour atteindre les centres nerveux.

La plus courte est la voie nerveuse par l'interméidaire siot du tractus olfactif et du rhinencéphale comme l'a prouvé OSEBOLD, soit la gaine du trijumeau comme le soutient ASAHI.

La plus longue passe par la grande circulation, empruntée par les germes échelonnés sur la tige cérébrale des animaux dont les voies olfactives, en particulier, sont stériles.

Dans l'invasion par voie digestive et utéro-vaginale le micro-oragnisme s'est vu isoler des ganglions mésentériques et iliaques. La portion digestive duodéno-jéjunale reste très suspecte quant au point d'effraction.

L'aspect clinique de la maladie animale est variable selon l'espèce considérée mais traduit cependant l'existence d'un processus septicémique.

Chez la volaille : aspect de grandes septicémies aviaires ou de tuberculose.

Chez le lapin, les jeunes individus sont principalement touchés. Ils grossissent moins rapidement que leurs frères, un très gros ventre contraste avec un amaigrissement rapide. L'animal meurt sans que son état puisse laisser prévoir une telle issue.

Les ruminants offrent à la listériose trois localisations : l'encéphale, le tractus génital et le système réticulo-endothélial.

Lors du début de l'atteinte neuro-méningée, l'animal est prostré, refuse toute nourriture. Lhyperthermie est constante. En quelques heures, des signes plus précis apparaissent ; ce sont des troubles de l'équilibre : l'animal vacille, avance en zigzaguant sans effrondrement du tonus. Il est incoordonné. Des contractures musculaires siégent principalement au niveau de l'encolure et des mâchoires. En se déplaçant, il évite difficlement les obstacles du fait d'une cécité partielle ; il se couche et meurt dans le coma en deux ou trois jours. La même forme se retrouve chez le cheval, plus tétaniforme chez le porc.

La localisation génitale se traduit soit par des endométrites s'accompagnant de stérilité soit par des avortements et métrites secondaires.

GRAHAM, PATERSON, WRAMBY et VALLEE rapportent de nombreux cas de mort fétale avec avortements consécutifs. Expérimentalement les mêmes phénomènes se reproduisent. GRAY dans une de ses publications signale l'importance de la date d'infection. Pendant les premiers mois de la gestation, le fœtus est éliminé mort, à la fin il nait vivant mais infecté et incapable de survivre.

La listériose animale doit attirer l'attention sur le problème prophylactique sanitaire de la maladie. Elle nécessite un dépistage précoce, une désinfection des locaux, l'isolement de sanimaux malades et l'étude de l'origine des avortements suspects.

On doit recommander aux ouvriers agricoles, aux techniciens en contact avec les animaux infectés de prendre de multiples précautions d'hygiène.

La vente d'un lait supposé contaminé sera interdite.

La viande des animaux abattus, les avortons, les enveloppes fœtales seront incinérés.

C'est aux vétérinaires qu'il incombe de diffuser les mesures sanitaires puisque jusqu'à présent les pouvoirs publics ne se sont pas penchés sur cette nouvelle maladie.

ETUDE CLINIQUE DES MENINGO-ENCEPHALITES A LISTERIA MONOCYTOGENES CHEZ L'ADULTE

L'infection listérienne de l'homme reste peu fréquente et devrait regresser par la lutte contre la maladie animale. Dans ce cas, il est permis de penser que la localisation de Listéria Monocytogènes sur le parenchyme nerveux central et les méninges demeurera une éventualité exceptionnelle.

En attendant, les publications d'observations se multiplient et nous permettent de considérer cette affection comme générale de type septicémique dont la localisation qui nous préoccupe semble illustrer la prédisposition du S.N.C.

Sur le plan clinique, il est possible d'observer schématiquement :

— des méningites purulentes sans participation encéphalique et sans caractère qui puisse faire évoquer l'étiologie.

— des encéphalites aiguës suppurées dans lesquelles la participation méningée est sans rapport avec l'intensité du syndrome général et bulbo-protubérantiel. Leur pronostic est des plus sombres.

Contrairement à ce qui se produit d'ordinaire chez l'homme la localisation encéphalique est primitive et ne succède donc pas à l'envahissement méningé.

Cette forme particulière d'affection microbienne à liquide céphalo-rachidien stérile doit attirer l'attention sur l'éventualité d'une fréquence plus grande que ne le donne à penser le petit nombre de cas connus. Comme BÉNAZET ne peut-on pas dire que certaines encéphalites « virales » fatales risquent d'être listériennes.

— des tableaux d'encéphalite et de méningite purulente simultanées qui se retrouvent dans notre observation personnelle et qui vont en raison de leur fréquence et de leur intérêt didactique constituer le type de l'étude analytique que nous nous proposons de faire dans les pages siuvantes. C'est par le résumé de quelques observations prises au hasard dans la littérature française et étrangère que nous allons aborder la connaissance de la Méningo-encéphalite à Listéria Monocytogènes de l'adulte.

OBSERVATION PERSONNELLE

M. P.B. a été hospitalisé le 19 janvier 1959 à l'Hôtel-Dieu. Ce malade de 33 ans, agriculteur, fut hospitalisé pour syndrome hyperthermique avec délire et vomissements.

Ce thomme, sans antécédent pathologique, tomba malade le vendredi 16. L'interrogatoire de la famille apprend qu'à ce moment-là il fut pris, brutalement, de frissons avec céphalées et vomissements tandis que la température atteignait rapidement 40°.

Le lendemain, l'état général s'était notablement aggravé : aux symptômes déjà connus s'ajouta un syndrome délirant. Devant cette évolution, la famille désira son hospitalisation.

A l'entrée, on constate que le malade est dans un état grave ; il délire et pendant de rares périodes de calme accuse des céphalées violentes ; le faciès est vultueux, les nausées et les vomissements sont fréquents.

La simple inspection met en évidence un strabisme par paralysie du moteur oculaire commun. Dans son lit, le malade qui ne semble pas présenter de photophobie, est recroquevillé sur lui-même. Le reste de l'examen physique objective un syndrome méningé des plus marqués : raideur importante de la nuque, signe de Kernig, signe de la nuque de Brudzinski. Les réflexes tendineux sont vifs. L'auscultation cardiaque et pleuro-pulmonaire s'avèrent normales malgré l'existence d'un point de côté avec toux.

La température est à 40°6, le pouls à 110, la tension artérielle à 14/8.

L'examen du F.O. n'ayant pas montré de signe d'œdème cérébral une ponction lombaire a été pratiquée. Après s'être assuré qu'il n'existait pas de blocage, on a ramené un liquide hypertendu, louche dans lequel les éléments cyto-chimiques avaient les valeurs suivantes :

Eléments figurés : 1012/mm³, constitués par 73 % de polynucléaires et 27 % de lymphocytes.

Albumine : 0,40 g par litre.

Chlorures : 6,57 g par litre.

Glucose : n'a pas été dosé.

A l'examen direct aucun germe n'a été aperçu ; la recherche du B. K. s'est révélée négative ; des cultures ont été pratiquées.

Dans le sang, l'urée atteignait 0,45 g °/₀₀, la formule hémoleucocytaire ne nous est pas connue. La recherche des sels et des pigments biliaires dans les urines fut négative ; le culot de centrifugation montrait la présence d'une cinquantaine d'hématies par champ et de 1-2 leucocytes, quelques cellules vésicales et quelques débris de cylindres ; albumine ++, pas de sucre, pas d'acétone.

Malgré l'injection de 1162 F intra-rachidienne, les antibiotiques fungiques par voie générale (pénicilline 1 million d'unités, streptomycine 0,50 g, chloramphénicol 1,50 g) et la cortisone 300 mg le premier jour, l'état du maalde le 20 janvier ne s'était pas amélioré. La température et le délire persistaient ; une rétention urinaire se manifestait depuis l'arrivée ; la glycénie atteignait 1 g 30 et l'azotémie 1 g 25.

Dans la matinée, la tension artérielle chuta et se pinça (8/6), des taches purpuriques apparurent à la racine des cuisses et dans la journée se propagèrent jusqu'à la base du thorax.

Le malade est décédé à 20 heures, sans avoir repris connaissance, dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

L'examen a décelé au niveau des méninges un liquide purulent, abondant, avec de petites hémorragies méningées sur la face supérieure du cerveau, des taches purpuriques sont toute la convexité. Il existait une hémorragie macroscopique au niveau des capsules surrénales.

Quelques jours après la mort du malade, le laboratoire de Bactériologie du C.H.R. de Purpan, après ensemencement, répondait : « Culture pure et abondante de Listéria Monocytogènes ». Le germe était sensible à l'Erythromycine, au Chloramphénicol et à la Streptomycine ; peu ou pas sensible à la Terramycine et à la Pénicilline.

Le Docteur SEELIGER, consulté pour sérotyper la souche, a répondu qu'elle faisait partie du groupe I.

OBSERVATIONS PUISÉES DANS LA LITTERATURE

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
BETZ	X... ♂ 38 ans		Le 24-7-57 — Agitation — Hyperthermie — Syndrome méningé	870 cellules 65 % Lympho Alb. : 1,20 °/₀₀ Gluc. : 0,36 °/₀₀ Chlor. : 6,58 °/₀₀ Liq. : Hypert. Culture +	Leucocytose 14.800 34 % mononucl Urée 0,74 °/₀₀	Décédé malgré Péni., Strepto., Gantrisine, INH et Tétracyline	Le malade meurt le 4 août, comateux, azotémique, malgré amélioration du L.C.R. constatée 48 heures avant.
BINDER	X... ♂ 41 ans	15 jours avant hospitalisation : — cephalées — frissons — diplopie int. — vertiges — asthénie	A l'entrée : — Etat stuporeux, fièvre, pharyngite — Syndrome méningé — Paralysie du VII gauche — Réflexes vifs — Babinski équivoque à droite	765 cellules 55 % Poly. Alb. : 1,54 °/₀₀ Gluc. : 0,24 °/₀₀ Culture +	Leucocytose 24.700 80 % de Poly.	Guérison Tifo et Strepto. par voie génér. et Strepto. I.R.	
BOWERS	X... ♂ 52 ans	Pendant 48 h. : — frissons — malaise	Le 10-5-57 — Confusion, fièvre, frissons — Syndrome méningé	Liquide trouble Culture +	Leucocytose 12.000	Guérison Streptomycine et Auréomycine Au début, effet nul de 12 millions d'U. de Pénicil.	Pendant l'hospitalisation, apparition de céphalées, troubles sphinctériens et purpura qui persistera 8 jours.
BRUMBY	P. B. ♀ 42 ans	Le 20-12-56 Début brusque — fièvre, frissons — vomissements — céphalées orbitaires	Le 21-12-56 — Somnolence, Hyperthermie — Douleurs dans les extrémités — Syndrome méningé — Hémorragies pétéchiales — Rétention vésicale	866 cellules 60 % Poly. Alb. : 1,95 °/₀₀ Gluc : 0,21 °/₀₀ Chlor. : 7,25 °/₀₀ Liquide jaunâtre Culture +	Leucocytose 11.000 84 % Poly.	Guérison Sulfamides Pénicilline et Tétracycline	Somnolence a persisté 14 jours. Séquelles immédiates: nausées, céphalées, bouffées de chaleur, vertiges.

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
BRUMBY	B. S. ♂ 62 ans	Apparition 2 mois avant l'hospitalisation de troubles caractériels et de céphalées croissantes	Le 17-10-58 — Obnubilation — Hyperthermie — Syndrome méningé	1.312 cellules 77 % Poly. Alb. : 5,25 °/₀₀ Gluc. : 0,40 °/₀₀ Chlor. : 7,48 °/₀₀ Liquide trouble Culture +	Leucocytose 17.300 80 % Poly.	Guérison Pénicilline Streptomycine Gantrisine par voie génér. et Streptomycine I. R.	Germe sérotype IV
BRUMBY	A. G. ♂ 67 ans	Le 27-10-58 — céphalées — fièvre — somnolence	Début novembre : — Subcoma — Déshydratation — Syndrome méningé — Collapsus cardio-vasculaire	754 cellules Alb. : 3,84 °/₀₀ Gluc. : 0,50 °/₀₀ Chlor. : 8,66 °/₀₀ Liquide trouble Culture +		Décès 12 jours après le début de la maladie	Avant son hospitalisation, le malade avait été traité par Pénicilline et Streptomycine.
DEDRICK	X... ♀ 49 ans		— Hyperthermie — Syndrome méningé	2.800 cellules 85 % Poly. Culture +		Décès Sulfamide Pénicilline Tifomycine	
DEDRICK	X... ♂ 75 ans		— Syndrome méningé	2.200 cellules 95 % Poly. Culture +	Hémoculture +	Décès Sulfamides Pénicilline Tifomycine Terramycine	A présenté un « rash » pétéchial généralisé.

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
DEDRICK	X... ♀ 62 ans		— Syndrome méningé — Pharyngite	2.000 cellules 90 % Poly. Culture +		Guérison Sulfamides Pénicilline Tifomycine Terramycine	
DEDRICK	X... ♂ 62 ans		— Syndrome méningé — Pharyngite	1.300 cellules 90 % Poly. Culture +		Guérison Sulfamides Pénicilline Tifomycine	
DEDRICK	X... ♂ 44 ans		— Syndrome méningé — Rhinite — Otite catarrhale bilatérale	1.000 cellules 92 % Poly. Culture +		Guérison Sulfamides Pénicilline Tifomycine Tétracycline	
DUMONT — **COTONI**	X... ♂ 24 ans		— Sub-coma — Syndrome méningé — Hyperthermie	Liquide trouble hyéperalb. hypoglyc. 60 % Poly.	Hémoculture (—)	Décès dans coma hypertherm. Sérum anti-méningococcique	Le germe a été identifié en 1942 par Cotoni.

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
ENJALBERT	A. B. ♂ 66 ans	Le 13-6-56 Syndrome pseudo grippal	Le 15-6-56 — Légère obnubilation — Syndrome méningé fébrile — Céphalées, photophobie	1.000 cellules 98 % Poly. Alb. : 1,60 °/₀₀ Gluc. : 0,20 °/₀₀ Chlor. : 6,73 °/₀₀ Liquide clair Culture +	Leucocytose 7.600 80 % Poly. Urée : 0,40 °/₀₀	Guérison Pénicilline Streptomycine par voie génér. Néo-Coccyl puis Pénicilline et Strepto I.R.	L. C. R. du 27-6-56 60 lymphocytes. Alb. : 0,60 °/₀₀. Gluc. : 0,38 °/₀₀. Germe sérotype IV a.
FINEGOLD	R. O. ♂ 68 ans	Le 11-4-52 — céphalées retro-orbitaires et occipitales — Vomissements — Anorexie	Le 14-4-52 — Syndrome méningé fébrile — Confusion, agitation — Réflexes tendineux ↓ — Réflexes photomoteur et accommodation ↓	2.000 cellules 65 % Mono-nucl. Alb. : 3,50 °/₀₀ Gluc. : 0,48 °/₀₀ Chlor. : 6,58 °/₀₀ Culture +	Leucocytose 17.450 77 % Poly. 16 % Monocyt. Hémoculture (—)	Guérison Streptomycine Auréomycine	L. C. R. du 22-4-52 371 mononucl. Alb. : 1,52 °/₀₀. Gluc. : 0,75 °/₀₀. Chlor. : 7,18 °/₀₀.
FINEGOLD	J. K. ♂ 68 ans	La veille de l'hospitalisation : — frissons — malaises	Trouvé comateux — Syndrome méningé fébrile — Mydriase et ptosis paupière supérieure gauche — Paralysie du VII gauche — Réflexes tendineux ↓ — Tremblements des extrêmités	2.500 cellules 94 % Poly. Alb. : 2,72 °/₀₀ Gluc. : 0,44 °/₀₀ Liquide lactescent Culture +	Leucocytose 16.800 87 % Poly. 2 Hémocult. (—)	Guérison Sulfadiazine Pénicilline Streptomycine Auréomycine	Persistance d'un ptosis de la paupière.
HAAS	X... ♀ 26 ans	Céphalées rapidement intolérables Vomissements pendant 8 jours	— Raideur de la nuque — Pas de KERNIG, Pas de BRUDZINSKI	61 cellules lympho. Alb. : 0,43 °/₀₀ Gluc. : 0,45 °/₀₀ Culture —		Pénicilline Sulfamides La fièvre regresse en 2 jours Guérison	Forme atténuée dont le diagnostic a été porté par la sérologie au cours de plusieurs prélèvements.

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
HOOD	J. R. ♂ 55 ans		Le 7-11-54 — Désorientation — Syndrome méningé — Hyperthermie — Quelques pétéchies	500 cellules 45 % Poly. Gluc. : 0,23 °/₀₀ Culture +	Hémoculture + le 9-11-54	Décès le 10-11-54 Pénicilline Streptomycine Tétracycline	
HOOD	A. W. ♂ 17 ans		Le 24-11-54 — Anorexie, vomissements — Frissons, fièvre — Syndrome méningé s'installera par la suite	2.500 cellules 61 % Poly Gluc. : 0,22 °/₀₀ Culture +	Hémoculture (—)	Décès le 15-12-54 Pénicilline Streptomycine Tifomycine	
JACQUOT	J. X. ♀ 18 ans	Pendant 8 jours syndrome infectieux avec céphalées et température	Le 23-1-58 — Légère obnubilation — Syndrome méningé	1.000 cellules 50 % Poly Alb. : 0,90 °/₀₀ Gluc. : 0,70 °/₀₀ Chlor. : 6,67 °/₀₀ Liquide moiré Culture +	Leucocytose 8.200 71 % Poly. 2 Hémocultures (+)	Guérison Pénicilline Streptomycine Gantrisine par voie génér. Pénicilline Streptomycine intra-rachid.	Rate palpable et percutable à l'entrée. L. C. R. du 6-2-58 21 lymphos. Alb. : 0,38 °/₀₀. Gluc. : 0,57 °/₀₀.
JACQUOT	B. ♂ 54 ans		Le 3-10-58 — Subcomateux. Délirant — Syndrome méningé — Paralysie du VII gauche — Areflexie des membres inférieurs — BABINSKI bilatéral	800 cellules lymphos Alb. : 2,36 °/₀₀ Gluc. : 0,19 °/₀₀ Liquide Xantochr. Culture +	Leucocytose 9.400 72 % Poly.	Décédé dans état de collapsus hyperthermique Pénicilline Streptomycine Terramycine	Ethylisme dans les antécédents.

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
JACQUOT	K. ♂ 59 ans	Pendant 8 jours : Céphalées puis état stuporeux	Le 30-10-57 — Subcomateux — Syndrome méningé fébrile — Hypertonie généralisée — Réflexes tendineux vifs et polycinétiques. — Rétention vésicale	300 cellules 50 % Poly. Alb. : 1,73 °/₀₀ Gluc. : 0,19 °/₀₀ Chlor. : 6,08 °/₀₀ Liquide très trouble Ex-direct +	Leucocytose 9.500 87 % Poly Hémoculture (+)	Décédé dans coma hyperthermique Pénicilline Streptomycine Terramycine	Germe Sérotype IV
LANE	X... ♂ 56 ans		Le 7-10-58 — Syndrome méningé — Céphalées — Hyperthermie	700 cellules Poly. Alb. : 2,4 °/₀₀ Gluc. : 0,25 °/₀₀ Chlor. : 6,70 °/₀₀ Liquide trouble Culture +	Leucocytose 10.800 88 % Poly	Guérison Pénicilline Streptomycine Tifomycine par voie générale et Streptomycine intra-rachid.	
MUCHLER	K. J. ♀ 38 ans	Céphalées Frissons Fièvre	Le 12-4-58 — Syndrome méningé — Douleurs diffuses des membres — Paralysie du VI gauche — Paralysie du VII gauche — BARBINSKI gauche	500 celiules Lympho Alb. : 1,35 °/₀₀ Gluc. : 0,19 °/₀₀ Chlor. : 6,40 °/₀₀ Culture +	Leucocytose 15.000 Deviat. compl. 1/20 pendant la 3e semaine		
MUCHLER	N. A. ♀ 68 ans	Rachiagies lombaires	Le 5-3-59 Pas de syndrome méningé, mais douleurs diffuses à la pression des masses musculaires Le 11-3-59 — Syndrome méningé — Paralysie du VII droit — BABINSKI bilatéral	4.250 cellules Alb. : 3,52 °/₀₀ Culture +	Leucocytose 12.500 puis 32.400 le 10-3-59		

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
RAYNAL — **ENJALBERT**	E. C. ♂ 33 ans	Le 22-3-54 — frissons — diarrhée — céphalées — fièvre	Le 25-3-54 — Coma fébrile profond — Syndrome méningé	1.000 cellules 95 % Poly. Alb. : 1,80 °/₀₀ Chlor. : 6,30 °/₀₀ Liquide louche Culture +	Leucocytose 9.000 76 % Poly.	Décès dans coma hyperthermique malgré trait. antibiot. par voie générale et intra-rachid.	Germe : Sérotype I
ROSEN-GARTEN	X... ♀ 48 ans	Pendant 3 jours : — céphalées — malaises — vomissements — somnolence	Le 31-10-57 — Subcoma — Syndrome méningé fébrile — Paralysie du VII gauche — Areflexie — BABINSKI droit	577 cellules Liquide trouble	Leucocytose 4.000 77 % Poly. Hémocultures (+)	Décès Sulfadiazine Pénicilline Streptomycine Tifomycine	Présentait un « lupus érythé- mateux » dia- gnostiqué en 1953 et traité par les corticoï- des.
SEELIGER	X... ♀ 26 ans	Brusque température — frissons — céphalées — douleurs dans les membres — gêne à la dé- glutition	— Nausées, vomissements — Syndrome méningé fébrile — Pharyngite, adénopathies sa- tellites — Hypéresthésie des membres inférieurs	Ponct s/s Occip. 2.496 cellules Alb. : 0,72 °/₀₀ Gluc. : 0,77 °/₀₀ Liquide trouble Culture +		Apyrexie en 4 jours	Femme enceinte de 7 mois. Accouchement prématuré au 8e mois. Enfant normal.
VOILQUIE	C. R. ♂ 47 ans	Tableau d'ulcus gastrique — céphalées — douleurs dif- fuses	— Céphalées — Syndrome méningé fébrile — Douleurs intenses aux mem- bres inférieurs et du creux épigastrique	620 cellules Lympho Alb. : 2,60 °/₀₀ Gluc. : 0,40 °/₀₀ Chlor. : 6,24 °/₀₀ Liquide Xantochr Culture : L.M. et Staphylo		Guérison Pénicilline Streptomycine Solumédine Rimifon	

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L. C. R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
VOILQUIE — RAVAULT	X... ♀ 67 ans	Constitution brusque d'un tableau d'ictus	— Subcoma — Contractures diffuses sans trismus — BABINSKI discutable — Mydriase légère	1.400 cellules Alb. : 12 °/₀₀ Gluc. : 0,38 °/₀₀ Liquide louche Culture +		Décédé le lendemain de l'hospitalisation	
VOILQUIE — RAVAULT	X... ♂ 61 ans	Semble en parfaite santé la veille de l'hospitalisation	— Coma — Vomissements bilieux et hémorragiques — Syndrome méningé — Paralysie du VII droit — Hyper-réflexie — BABINSKI bilatéral	573 cellules 94 % Poly. Alb. : 12 °/₀₀ Gluc. : 0,79 °/₀₀ Liquide louche Culture +		Décès le lendemain de l'hospitalisation	Ethylisme dans les antécédents.
VOILQUIE — FROMENT	X... ♀ 35 ans	Malade hospitalisée pour Endorcardite listérienne	Mis à part syndrome neurologique d'embolie cérébrale — Forte réaction méningée en cours d'évolution de l'endocardite — Raideur de la nuque, KERNIG, BRUDZINSKI	1er L.C.R. a été égaré 7 jours après 25 cellules 65 % Lymph. Alb. : 0,35 °/₀₀ Gluc. : 0,63 °/₀₀ Chlor. : 7,04 °/₀₀ Cluture —	3 Hémocultures (+)	Décès Pénicilline Streptomycine Erythromycine → Améliorat.	Décès par broncho-pneumonie de déglutition.
WELSHIMER	X... ♀ 47 ans	Veille de l'hospitalisation	Le 7-8-56 — Syndrome méningé fébrile — Pharyngite	580 cellules 20 % Poly. Culture +		Guérison Sulfadiazine Pénicilline	Germe : Sérotype I

RAPPORTEUR	MALADE	DEBUT	ETAT	L.C.R.	SANG	EVOLUTION	Particularités
WELSHIMER	♂ 57 ans	Veille de l'hospitalisation	Le 9-12-57 — Syndrome méningé fébrile	1.020 cellules 58 % Poly. Culture +		Guérison Pénicilline Tifomycine	Germe : Sérotype IV b
WELSHIMER	♂ 57 ans	Brutal le jour de l'hospitalisation	Le 17-2-58 — Syndrome méningé fébrile	980 cellules 80 % Poly Culture +		Guérison. Pénicilline Tifomycine	Germe : Sérotype IV b
WELSHIMER	♂ 64 ans	48 heures avant l'hospitalisation	Le 4-12-58 — Syndrome méningé fébrile	143 cellules 13 % Poly. Culture +		Guérison. Pénicilline Sulfadiazine	

DEBUT — PERIODE D'ETAT
SIGNES BIOLOGIQUES

Des premiers signes pathologiques à l'installation du syndrome méningé, le début de la méningo-encéphalite listérienne se présente sous l'aspect d'un tableau clinique infectieux peu évocateur et de durée variable.

Certains auteurs russes ont avancé des périodes de 3 à 45 jours en ce qui concerne la durée d'incubation.

La plupart du temps la première phase apparaît d'allure brutale pseudo-grippale, septicémique et va évoluer en 2 à 3 jours.

Paraissant en pleine santé, le sujet est surpris par un malaise intense ; des céphalées vives, retro-orbitaires ou occipitales, s'intensifient au point de devenir intolérables.

Des frissons surgissent et se renouvellent pendant toute la période d'élévation de la température qui atteint très vite 39 ou 40°. Le corps est moite ou noyé par une transpiration franche.

Un syndrome douloureux fait de courbatures diffuses avec rachialgies importantes ou douleurs vives des extrémités est habituel.

Les troubles digestifs sont marqués pouvant simuler une affection gastro-intestinale : langue sèche et fuligineuse, nausées, vomissements alimentaires, bilieux ou parfois hémorragiques, diarrhée profuse et fétide.

Dans certains cas des troubles nerveux s'installent progressivement et persistent jusqu'à la phase d'état pour se perdre ainsi dans un tableau spécifique. Ils sont constitués soit par des phénomènes d'excitation, confusion, délire, soit au contraire par de la prostation ou une somnolence entrecoupée de phases d'agitation. Les réactions méningées sont uarfois observées très tôt et on ne sait alors si elles représentent des manifestations de méningisme, comme en témoigne l'intégrité du L.C.R. ou si elles préludent à des localisations septiques sur les méninges. Dans de rares cas, nous avons noté, dès le début, des vertiges et une diplorie intermittente.

Dans ce tableau d'allure septicémique au cours duquel aucune atteinte viscérale précoce ne peut être individualisée, les symptômes liés aux réactions du tissu réticulo-endothélial sont rares : la splénomégalie est exceptionnelle et les lésions capillaires ne peuvent s'évoquer que devant un très petit nombre d'épistaxis ou d'hématémèses. Pas de trace d'arthrite ou d'éruption cutanée.

Ce début, brutal au point de prendre la forme apoplectique ou comateuse en quelques heures, peut s'installer insidieusement. Au cours de la semaine qui précède apparaît de l'anorexie, de l'asthénie, des courbatures et parfois quelques signes discrets d'atteinte O.R.L. : rhino-pharyngite, angine avec ou sans adénopathie satellite. otite moyenne. En quelques heures, les symptômes vont s'intensifier pour objectiver un tableau aigu analogue au précédent. Des céphalées et des troubles caractériels dont l'origine remonte parfois à plusieurs mois sont possibles.

On rentre dans la période d'état lorsque peu de temps après l'apparition du syndrome infectieux général la symptomatologie méningée et encéphalitique éclate. Le tableau réalisé est dès lors assez stéréotypé mais son caractère prédominant est de ne pouvoir s'expliquer par un seul foyer lésionnel.

Outre la céphalée qui persiste l'attitude du malade calme est caractéristique : couché en chien de fusil, le dos tourné à la lumière qu'il redoute.

Les contractures s'objectivent par les manœuvres classiques de flexion passive de la nuque ou du dos, rendues délicates par une hyperesthésie assez fréquente.

La raideur de la nuque est très nette dans la majorité des observations mais on doit tout de même signaler l'intérêt primordial qui consiste à ne pas laisser passer la présence d'une gêne et d'une limitation de la flexion minimes.

Le degré et la répartition des contractures sont variables suivant les formes et peuvent se comparer aux symptômes cérébraux ; certains tableaux sont à prédominance cérébrale et d'autres à prédominance spinale.

L'atteinte du psychisme et de la conscience est de règle dans toutes ces formes. Cependant parfois les malades sont présents, répondent bien aux questions et manifestent leur inquiétude ou leur hostilité devant une ponction lombaire qu'ils redoutent. En principe, on enregistre de la confusion, de la torpeur qui, dans certaines observations, s'accentuent jusqu'au coma, ou un état d'agitation avec obnubilation et délire. Les troubles du sommeil doivent être mis sur le compte de l'état cérébral; ils constituent davantage un processus de somnolence qu'une hypersomnie vraie. BRUMBY nous rapporte un épisode qui dura quatorze jours sous traitement.

La participation des nerfs crâniens est très fréquente. Unique ou multiple, nous l'avons retrouvée maintes fois. Elles correspondent à des lésions la plupart du temps réversibles des nerfs bulbo-protubérantiels à savoir III^{e}, VI^{e} et VII^{e} paires.

Les paralysies faciales sont toujours de type central. L'atteinte des nerfs oculo-moteurs explique le strabisme, le ptosis des paupières, l'anisochorie, le myosis ou la mydriase, l'abolition du réflexe photo-moteur. Exceptionnels sont les autres accidents visuels tel par exemple un cas d'hémianopsie homonyme droite signalé par GUTZEIT et qui a regressé avec le traitement. Un nystagmus, vertical ou horizontal, traduisant l'atteinte parenchymateuse a été enregistré dans bon nombre d'observations. Il n'a jamais été possible d'observer de modification du fond d'œil susceptible de traduire l'existence d'une hypertension crânienne.

Les autres nerfs moteurs crâniens ne sont pas touchés par le processus lésionnel. Si de tels signes apparaissent, c'est dans un tableau d'encéphalite isolée de pronostic désespéré.

Les troubles du langage peuvent se trouver représentés par une aphasie motrice.

Des mouvements anormaux se relèvent dans quelques observations. Ce sont des machonnements, des grimaces, des soubresauts tendineux et surtout des gestes carphologiques ou de tremblements grossiers des extrémités. Alors que dans les formes du grand enfant les convulsions, localisées et généralisées, sont courantes, l'adulte ne présente jamais de manifestation d'excitation corticale.

Nous avons noté des *troubles des réflexes ostéo-tendineux* en l'absence de toute manifestation parétique dans le territoire correspondant ; il s'agit en principe d'une diminution ou d'une abolition, rarement d'une hyper-réflexie. Parfois un clonus du pied vient objectiver l'irritation pyramidale qui se traduit aussi par une inversion bilatérale du reflexe cutané-plantaire chez la majorité des malades.

Les troubles parétiques et les paralysies périphériques font exceptionnellement partie du tableau méningo-encéphalique listérien, mais nous les avons pourtant retrouvés dans une observation de MUCHLER, de GUTZEIT et de BERGOUIGNAN. Ces signes de déficit peuvent lorsque l'évolution traîne s'accompagner d'amyothrophie et se présentent diffus et asymétriques.

Au dossier des *modifications sensitives et sensorielles*, versons quelquse dysesthésies des membres et une atteinte cochléo-vestibualire citée par GRÉZE et FORTHOMME de Rouen. *Les troubles sphinctériens* sont rares souvent réduits à une rétention vésicale passagère. *Le syndrome cérébelleux* certainement présent reste très difficilement objectivé chez des malades qui participent mal à l'examen.

Après installation des troubles méningo-encéphaliques le syndrome infectieux général reste intense. La température dépasse 40° et demeure régulière. Le pouls est rapide et en suit parallèlement les quelques variations.

Les vomissements habituels du début n'ont guère tendance à se répéter, mais il existe un état saburral très marqué des voies digestives et par conséquent le refus de toute ali-

mentation. Les urines sont diminuées et si le culot urinaire ne reflète pas une atteinte du tube contourné, signalons cependant la présence dans certains cas d'une albuminurie passagère.

Les troubles végétatifs cardio-respiratoires sont rares. Dans une seule observation toulousaine à évolution favorable, nous avons noté la présence d'un rythme respiratoire de Cheynes-Stokes.

La pression artérielle se maintenant stable laisse supposer la persistance d'un myocarde intact ; lorsqu'elle se modifie chez un malade non comateux, elle est souvent accompagnée d'un hyposurrénalisme aigu laissant entrevoir un pronostic très défavorable.

Les symptômes viscéraux se réduisent à peu de choses ou sont contingents. Certains auteurs ont constaté la présence de manifestations cutanées : herpés ou phénomènes à type de rash, de roséole, d'éruptions miliaires et papuleuses rosées ou livides. Nous n'avons jamais relevé de fait indentique. Le purpura est par contre relativement fréquent pouvant découler d'une atteinte du S.R.E. lorsqu'il apparaît très tôt pendant l'évolution de la septicémie ou d'une insuffisance surrénalienne.

La ponction lombaire est l'examen fondamental qui s'impose lorsque l'on a constaté l'intégrité du fond d'œil. Souvent d'exécution délicate en raison de la raideur et de l'hyperesthésie, elle seule assure le diagnostic immédiat de méningite purulente et permet surtout d'isoler le germe. De plus, cette simple constatation clinique permet de commencer sans retard un traitement anti-infectieux standard. Par la suite, elle permettra de suivre une évolution favorable.

L'aspect du liquide est variable ; exceptionnellement épais et jaunâtre, il s'écoule en principe louche et opalescent, mais peut aussi conserver un aspect limpide lors de la première ponction. Une forte albuminose peut lui communiquer une teinte xantochromique ou faire apparaître des ondes moirées

Au laboratoire, on compte de très nombreux éléments dans la cellule de Nageotte. Sur 33 énumérations, nous avons pu en isoler :

— 16 dans lesquelles la leucocytose était comprise entre 100 et 1000 éléments ;

— 11 entre 1000 et 2000 ;

— 6 supérieures à 2000 avec un maximum à 4250 dans une observation de MUCHLER.

Ces cellules dès le début ne sont pas uniquement constituées par des polynucléaires, la mononucléose est relativement fréquente et souvent considérée comme spécifique de l'affection. Sur 28 formules, 17 accusent une polynucléose nette, 2 un équilibre des éléments, 9 une mononucléose indiscutable.

Listéria monocytogènes est très rarement mis en évidence à l'examen direct après étalement du culot et coloration. Lorsque ce privilège se manifeste, il existe peu de germes Gram +, bâtonnets trapus avec une extrémité effilée ou renflée. Ils sont soit extracellulaires au mlieu des cellules plus ou moins tassées et altérées, soit phagocytés par de grands mononucléaires. Dans tous les cas, la règle exige de faire un ensemencement sur divers milieux usuels et sur LOWENSTEIN-DUBOS. Sur les premiers, les cultures seront discrètes, punctiformes, transparentes et n'augmentant pas après 48 heures. Si le bactériologiste pense à L.M., il fera un étalement à la surface d'une boîte de gélose à l'esculine qui, en quelques heures, lui donnera le résultat le plus précoce et des plus valables. En raison du développement facile, il est possible de donner assez rapidement au clinicien l'antibiogramme de la souche isolée.

Outre les constatations cyto-bactériologiques fondamentales, les résultats papportés par le chimiste permettent de noter une forte hyperalbuminose, une baisse du taux de la glycorachie et du chlore.

L'hyperalbuminorachie est de règle, mais le taux de 12 grammes rapporté par Ravault reste unique[e]; en général, quatre grammes constituent une limite maxima. Notre malade avec 0,40 g illustrait mal ce caractère.

L'administration précoce de soluté glucosé hypertonique risquant de fausser les résultats peut-être, faut-il rouver dans cette explication le fait que certains auteurs comme BETTECKEN, FLAMM, KREPLER et POLHMANN parlent d'une glycorachie souvent normale et même élevée.

Vu ces données biologiques, pour peu que le liquide soit subnormal d'aspect, l'entreprise d'un traitement antituberculeux avant l'identification du germe ne doit étonner personne.

Comme dans les autres méningites suppurées l'hyperleucocytose polynucléaire sanguine est constante bien qu'il soit une fois de plus possible de citer la mononucléose comme caractéristique des infections listériennes[e]; il est juste de ne pas compter sur elle, du moins dans les atteintes neuroméningées.

Dès que l'évolution se poursuit depuis quelque temps, on observe une anémie légère avec dimnution parallèle du taux de l'hémoglobine. Le pourcentage des polynucléaires atteint souvent 85 et 95 %, mais les éosinophiles sont toujours absents. Dans quelques observations, nous avons pu relever la présence de cellules immatures.

L'hémoculture devrait constituer un examen essentiel. Pratiquée en temps opportun en se réglant sur la température et les frissons, elle représente la seconde possibilité pour préciser l'étiologie de l'affection dont on s'occupe. Effectuée chez dix malades, elle a permis six fois d'isoler le germe. Fait à signaler, JAEGER et MYERS rencontrèrent L.M. chez un de leurs malades 42 jours après le début de la maladie bien que la méningite ait été enrayée par la pénicilline. Ce n'est qu'au 72[e] jour d'évolution que l'homoculture fut négative.

L'hyperazotémie de notre malade ou celui de BETZ doit être considérée comme une conséquence de l'atteinte générale.

E V O L U T I O N

La méningo-encéphalite litérienne traitée correctement offre encore un pronostic très incertain dans les formes complètes, mais les plus grandes chances d'évoluer vers la guérison dans les atteintes à mnima. D'une façon générale, les chances de récupération sont augmentées si la maladie est diagnostiquée dès les premières heures et traitée immédiatement.

Si nous établissons une statistique sur les 36 observations rapportées nous trouvons 21 guérisons pour 15 décès. Un reflet analogue sur la mortalité nous est donné par KREPLER et FLAMM qui, sur 71 cas bactériologiquement vérifiés, relèvent 30 issues fatales.

L'évolution favorable est à mettre sur le compte d'un usage non seulement précoce, mais intensif et suffisamment prolongé des antibiotiques. La guérison pure et simple est la règle, la guérison partielle avec persistance d'un séquellaire, l'exception.

Citons cependant des céphalées, des rachialgies, une fatiguabilité importante et des modifications caractérielle comme pouvant constituer des résidus de l'infection. Plus objectifs seront tout de même le ptosis d'une paupière et le strabisme permanent signalés par TORPNKINS, FINEGOLD et BRADLEY, un déficit cochléo-vestibulaire pour GRÉZE ou un syndrome parkinsonien dans une forme à évolution traînante pour GUTZEIT.

Entre les deux solutions extrêmes, l'apparition de complications est irrégulière. Les incidents comitiaux et les blocages n'ont jamais été signalés chez l'adulte bien que fréquents chez l'enfant.

Une reprise de l'infection peut se voir lorsque le traitement est interrompu trop précocement : HOWE et SOUTHWORTH en citent un cas survenue chez une malade de 70 ans.

L'accident le plus fréquent reste l'hémorragie surrénale décrite en 1911 par WATERHOUSE et FRIDERICHSEN que nous vîmes surgir chez notre propre malade. Dans ce devenir, la température s'élève à 41°, des pétéchies apparaissent en quelques heures et s'étendent. La cyanose s'installe accompagnant l'état de choc : la tension artérielle est basse, les battements cardiaques et le pouls de plus en faibles et irréguliers, la respiration superficielle. L'évolution propre de cette complication est en général mortelle en 24 ou 48 heures. L'autopsie montre alors l'existence d'une infiltration ou d'une fonte hémorragique bilatérale des surrénales.

Les complications infectieuses de l'état septicémique primitif sont pratiquement évitées par le traitement précoce qui ne se heurte pas dans cas cas à la résistance offerte par le mur hémoméningé. Les épanchements sereux, les foyers pleuro-pulmonaires, les hépatites risquent de passer inaperçus derrière la symptomatologie nerveuse.

La guérison est lente, la convalescence prolongée ; elles font suite à la disparition des signes généraux et fonctionnels plus précoces que la normalisation du L.C.R.

Chez la majorité des malades, la température amorce une défervescence le 3e jour et se normalise à la fin de la première semaine à l'inverse d'une malade de BRUMBY qui demeura pyrétique 25 jours sous traitement.

Les douleurs et les raideurs témoins de l'irritation méningée s'effacent plus tardivement pendant la seconde semaine.

Les explorations biologiques du liquide rachidien répétées jusqu'à la stérilisation et la normalisation sont indispensables La disparition du germe doit s'effectuer en 2 ou 3 jours, sa persistance au-delà de ce laps de temps doit faire craindre une résistance à la thérapeutique et conduire soit à intensifier soit à modifier l'administration des antibiotiques.

Une fois le liquide stérilisé, l'étude quantitative et qualitative de la leucocytose va constituer un élément supplémentaire de pronostic. Les cellules polynucléés altérées font place

dans les premiers jours à des cellules intactes puis à un surnombre d'éléments mononucléés. Rapidement régressive au début, la numération l'est beaucoup moins lors de cette ultime phase et dure facilement deux mois.

L'albumine retombe lentement : un mois et demi en moyenne. La glycorachie et le taux du chlore se normalisent rapidement.

Les évolutions fatales le sont rapidement puisqu'une méningite dont le devenir est tel ne se déroulera souvent qu'en moins d'une semaine. Leur début a en général été brutal, pseudo apoplectique, les signes méningés physiques et biologiques se sont intensifiés, les paralysies oculaires et faciales se sont installées, la température n'a cessé d'augmenter et d'une prostration semi-comateuse légère, le malade a sombré dans le coma dernière étape avant l'irréversible.

FORMES CLINIQUES

Malgré qu'en pratique l'atteinte listérienne du système nerveux et de ses enveloppes se manifeste par des exemples à points communs multiples : tableau d'infection à début souvent brutal, syndrome d'irritation méningée explicite, L.C.R. évocateur de la présence d'un germe individualisé en culture par le bactériologiste averti nous devons insister sur le fait qu'il n'est pas profitable de schématiser la maladie en raison de la variabilité des éléments du syndrome méningé, du retentissement cérébral, de la durée et l'intensité de quelques modalités particulières. Ces quelques considérations nous poussent à envisager certaines formes cliniques possédant une individualité propre qui peuvent mettre le clinicien dans l'embarras.

On distingue

I. — SELON LES SYMPTOMES

Forme exclusivement méningée

Généralement de pronostic favorable traitée dès sa constatation, elle possède la symptomatologie de la forme type amputée des gros troubles neurologiques et dégradée quant à l'intensité des signes généraux et physiques. Les modifications du liquide ne s'éloignent pas de celles déjà décrites.

Forme encéphalitique pure

Elle est exceptionnelle car chez l'homme, contrairement à l'animal, les lésions parenchymateuses cérébrales sont secondaires aux lésions méningées.

Cette entité clinique est due aux travaux de ECK à Leipzig qui en rencontra six cas avant que BÉNAZET de Lyon ne rédige la première observation française.

Le tableau clinique est celui d'une encéphalomyélite avec très forte participation pédonculo-ponto-bulbaire précoce d'évolution fatale en quelques jours.

Le début est brutal chez un individu en bonne santé. Des vomissements pénibles, des céphalées insupportables, des frissons et des sueurs profuses ouvrent la scène. La température alors peu élevée va monter en flèche s'accompagnant

parfois de méningisme avec raideur de la nuque, mais au total peu marqué contrairement à l'intensité du syndrome général.

Un état d'excitation nerveuse et tremblements ou d'apathie avec confusion mentale et tendance à l'assoupissement s'installe précédant le coma.

Simultanément appraissent des signes de déficit oculomoteur avec nystagmus,

des paralysies faciales,

des troubles de la phonation et de la déglutition avec anesthésie pharyngée qui soulignent cette encéphalite aiguë et en font, quoique l'on fasse, ressentir le pronostic fatal.

L'atteinte du système pyramidal peut se manifester par des paresies ou des paralysies hémicorporelles ou segmentaires. La découverte d'un signe de Babinski bilatéral est habituelle.

Le L.C.R. n'est jamais trouble et dans tous les cas reste stérile[e]; si la leucocytose demeurent souvent inférieure à 100 éléments, on considère que vis-à-vis des autres formes les modifications cyto-chimiques ne possédent aucun autre caractère particulier.

Dans les lignes qui vont suivre nous retracerons l'observation recueillie au mois de mai 1956 par BENAZET à Lyon.

« M. X..., âgé de 44 ans, accuse brusquement des vomis-
« sements bilieux, des céphalées et des sueurs abondantes
« sans température. Quarante-huit heures après le début et
« une légère amélioration, le malade est hospitalisé, car mal-
« gré l'arrêt des vomissements, le hoquet et des céphalées
« frontales persistent et la température atteint 38°.

« Après une seconde amélioration passagère, la situation
« s'aggrave brusquement. Simultanément apparaissent l'hy-
« perpyrexie, une paralysie faciale gauche, un léger stra-
« bisme convergent gauche, un nystagmus horizontal, des
« troubles de la phonation et de la déglutiiton, une anesthésie
« pharyngée. Le reste de l'exploration nerveuse met en évi-
« dence une légère raideur de la nuque sans signe de Kernig
« et de Brudzinski et sans manifestation d'irritation pyra-
« midale.

« Une ponction lombaire est pratiquée qui ramène un « liquide clair, non hypertendu, stérile à l'examen direct et « à la culture. Il contient 164 leucocytes avec 94 % de lym- « phocytes par mm³, une albuminorachie à 1,2 ‰, une glyco- « rachie à 0,82 g ‰ et des chlorures à 7,20 g.

« Dans le sang, les 70 % des 10 200 leucocytes sont des « polynucléaires le reste étant représenté par 16 % de petits « et moyens lymphocytes et 14 % de monocytes.

« L'exitus survint au cinquième jour d'évolution et « permit d'isoler une souche de listéries du tissu cérébral.

« Le cerveau présentait une surface brillante modéré- « ment congestive. Sur des coupes, on notait de petites suffu- « sions hémorragiques avec au niveau du bulbe une petite « zone arrondie, rosée du diamètre d'un pois renfermant du « pus que l'on put recueillir à la pipette et qui contenait « outre des polynucléaires altérés et des macrophages, des « bacilles Gram + court, isolés ou groupés par deux ou en « chaînettes. A partir de ce pus, la culture individualisa « Listéria Monocytogènes.

« L'examen de fragments du lobe temporal, des noyaux « gris centraux, du cervelet et des pédoncules cérébraux ne « décela qu'une congestion diffuse sans infiltration inflam- « matoire des méninges.

« Par contre la protubérance et le bulbe étaient le siège « de lésions importantes, représentées par de multiples mi- « cronodules localisés surtout dans la calotte protubéran- « tielle et la partie postérieure du bulbe au voisinage du IV^e^ « ventricule. Ces micronodules disséminés dans la substance « blanche et les noyaux des nerfs crâniens étaient constitués « de cellules polymorphes : macrophages, polynucléaires, « lymphocytes. A côté d'eux s'observaient de petites zones « hémorragiques et par place des infiltrats inflammatoires « prévasculaires très discrets formés d'histiocytes et de lym- « phocytes. »

Forme psychotique

Très spéciales à l'adulte leur individualité est avancée par TIMOFEEVA sur la foi de résultats sérologiques. Trois cas de ce genre furent ainsi observés avec une évolution intermittente et chronique de 6 à 18 mois. Ils se manifestèrent par une anisochorie, des troubles vestibulaires, de la rigidité et bien entendu des phénomènes psychiques : dépression, anxiété, excitation continue ou paroxystique, agressivité et hallucinations. Ce n'est que devant l'hypercytose rachidienne surtout mononucléée et l'hyperalbuminose que l'on pensa à la listériose, après s'être assuré qu'il ne s'agissait pas d'une manifestation tuberculeuse, et que l'on pratiqua des épreuves sérologiques.

Forme primitive

Ce sont des méningo-encéphalites isolées, sans septicémie, possédant la symptomatologie nerveuse de la forme décrite, son pronostic et son évolution. Elles nous paraissent difficiles à individualiser étant donné que l'on ne peut ni écarter la bactériémie ni expliquer l'envahissement méningé. Le problème serait peut-être résolu par l'existence fréquente de foyers infectieux en rapport avec les plages muqueuses de la face : oto-mastoïdite, rhinite, sinusite, conjonctivite. Les exemples publiés ne sont pas tous compliqués de localisation cérébro-méningée.

Certains auteurs russes rapportent la possibilité citée par SEELIGER de cas post-traumatiques cr nio-rachidiens ; ASAHI propose la gaine des nerfs crâniens comme voie d'invasion possible.

Formes suivant l'aspect du liquide

Ces différents aspects nous sont connus. Evoquons donc le problème étiologique posé par un liquide clair présentant outre les caractères chimiques habituels, une leucotytose très accentuée : la possibilité d'une méningite tuberculeuse doit être retenue.

II. — SELON L'EVOLUTION

Formes frustes et atténuées

Affections fébriles, pseudo grippales avec méningisme qui amorcent une régression au bout de quelques heures de trai-

tement et guérissent. Dans la plupart des cas, il n'est pas possible d'isoler le germe du L.C.R., c'est à la sérologie que revient le mérite du diagnostic. Ces formes seraient assez fréquentes dans les états septicémiques de la grossesse.

Formes suraiguës

Foudroyantes, apoplectiques, comateuses d'emblée ce sont des formes qui restent, en dépit des progrès de la thérapeutique d'une redoutable gravité. La méningite a évolué à bas bruit et les signes cliniques ne sont apparus qu'à la phase terminale de l'évolution. Dans ce genre, les observations de RAVAULT sont classiques.

Formes à rechute

Ce sont des rechutes à brève échéance qui peuvent se rencontrer lorsque le traitement a été allégé ou interrompu trop précocement. Chez ces malades, l'amélioration s'est montré rapide. La rechute se troduit par une reprise des symptômes du début : fièvre, céphalée, raideur, troubles de la conscience. La ponction lombaire confirme l'impression clinique.

Chez la malade de HOWE et SOUTHWORTH, la rechute se produisit trois semaines après le début et onze jours après l'arrêt du traitement par les sulfamides, la pénicilline et la tifomycine.

Formes ambulatoires à début traînant

Le type en est représenté par l'observation de BERGOUIGNAN. Sa malade fut hospitalisée pour un syndrome méningo-encéphalique qui ne s'est titularisé qu'au bout de six mois. Il avait débuté par de l'asthénie, des vertiges, un léger fébricule, des douleurs et des parésies des membres. Les troubles psycho-sensitivo-moteurs n'apparurent qu'au moment de l'hospitalisation qui permit de pratiquer une ponction lombaire. Après une brève hospitalisation et malgré un traitement intensif la malade sombra dans le coma et mourut. La culture du liquide a permis l'isolement d'un germe catalogué comme listerie.

Formes prolongées

Ce sont des formes rares dans lesquelles l'action du traitement n'a pas été radicale et n'a fait qu'atténuer l'action pathogène du germe sans stérilisation véritable. Au cours de ce qui devrait être la convalescence, on constate l'apparition de troubles :

— musculaires trophiques associés à la fonte du panicule adipeux.
— psychiques et sensoriels : obnubilation, torpeur.
— moteurs : raideurs rendant les mouvements maladroits, hésitants et lents.

L'unique exemple qui puisse venir illustrer cette forme est celui rapporté par KAPLAN et SCHULTZ chez une bonne d'enfants qui présentait des défauts d'élocution, des troubles de la mémoire, une instabilité émotionnelle, des difficultés pour s'alimenter et une démarche traînante. L.M. fut retrouvé dans le L.C.R. au bout de quatre mois.

III. — SELON LE TERRAIN

Sans constituer, chez l'adulte, un facteur dominant les modalités de l'infection listérienne, le terrain sur lequel elle s'implante va bien souvent contribuer à accroître la difficulté du diagnostic et imprimer des caractères, évolutifs sinon sémeiologiques aux formes qu'elle va revêtir.

Analysons trois éventualités.

Méningo-encéphalite de la femme enceinte

Les premiers signes se voient en général au cours de la seconde moitié de la grossesse. Dans certains cas, elle succède à un épisode pyélonéphritique, dans d'autres survient au cours d'un état pseudo-grippal.

A la lecture de l'observation citée par SEELIGER et LEINEWEBER se rapportant à une primipare de 26 ans aucun détail clinique ou biologique ne mérite une mention spéciale.

Si aucun élément particulier n'est à signaler en ce qui concerne la mère, on ne peut en dire autant des répercussions que la maladie risque d'avoir sur le fœtus. L'enfant

porté par une femme bien traitée possède tous les espoirs de survie, mais, dans le cas contraire, on peut s'attendre soit à l'accouchement d'un enfant mort-né soit à l'accouchement d'un enfant vivant, à terme ou prématuré, qui mourra dans les premiers jours de sa vie fébrile et cyanosé, de collapsus cardio-vasculaire. Il a fait une « Granulomatose septique » ou « Listériose nodulaire disséminée ».

Méningite survenant à l'occasion d'une affection chronique

— *Tuberculose pulmonaire :* Deux cas ont été rapportés, le premier par KRUGER et RHAMMEL le second par TRUB et BOESE.

— *Lupus érythémateux :* Ici aussi deux cas sont à signaler. Il s'agit de deux femmes, l'une de 19 ans, l'autre de 48, qui commencèrent leur méningite sous corticothérapie. La première était une malade de SCHULZE, WHALE et WHITE, la seconde de ROSENGARTEN.

Méningite par association de Litéria Monocytogènes et d'un autre germe pathogène

Association avec *B.K.* publiée par

— HOFFMANN et BOESE chez une femme enceinte dont l'enfant survécut. Découverte d'autopsie.

— LUCHMANN et ECKER chez un garçon de 15 ans.

Association avec *Pneumocoque III* publiée par BURN en 1936. Découverte d'autopsie.

Association avec *Staphylocoque* pathogène rapportée par VOILQUIÉ dans sa thèse. Evolue vers guérison.

DIAGNOSTIC

Compte tenu de tableaux cliniques atypiques et rares, de la prédominance de la note méningée ou cérébrale, l'individualité de la méningo-encéphalite listérienne peut se prêter à la discussion théorique d'un diagnostic différentiel avec toutes les méningites, méningo-encéphalites aiguës et bon nombre d'états cérébraux. La méningite tuberculeuse, nous l'avons déjà signalé, et les accidents vasculaires, comme le montrent certaines observations semblent les plus aptes à faire errer la décision.

Tout cela est conventionnel car beaucoup plus simple est la vérité.

Dans les formes méningo-encéphaliques aiguës, le diagnostic de méningite est porté et puisqu'il implique une ponction lombaire l'examen du liquide céphalorachidien met fin aux discussions si le bactériologiste pense et veut distinguer Listéria Monocytogènes d'Erysipelothrix rhusiopathiae comme il a dû le faire dans un premier temps de certains entérocoques ou diphtérimorphes. Dans les encéphalites aiguës isolées le diagnostic étiologique n'est que rétrospectif et échappe définitivement à tout coup si l'on n'a pas l'idée ou s'il n'est pas possible de mettre en culture un prélèvement de parenchyme cérébral.

Il nous semble illusoire de compter sur les modifications liquidiennes pour affirmer l'origine de l'affection. L'aspect classiquement louche et xanthochromique, l'hyperalbuminose ne peuvent que la faire évoquer. La monocytose de valeur plus sûre est pratiquement exceptionnelle comme d'ailleurs la mononucléose sanguine.

La morphologie de ce germe Gram +, court et trapu, son développement riche sur tous les milieux usuels avec possibilité de béta-hémolyse, la mobilité sur gélose molle à 22°, le noircissement de la gélose à l'esculine demandant souvent moins de 12 heures, la mise en évidence d'une catalase, l'absence de formation d'H_2S sur milieu au plomb constituent des caractères devant amener facilement à l'identification du germe.

L'isolement, facile pour la majorité des souches, peut se compliquer dans certains tableaux pathologiques traités par les antibiotiques avant le prélèvement du liquide et les encéphalites. Pour cultiver le germe, il est alors recommandé d'utiliser la méthode de GRAY par ensemencement après refroidissement prolongé à 4°.

La mise en évidence du pouvoir pathogène pour l'animal sera la dernière ressource d'identification. Après inoculation, les souris et le lapin font une septicémie mortelle avec atteinte nécrotique du foie. Le cobaye et le lapin soumis au test d'ANTON présentent une conjonctivite purulente. Le défaut de ces test est qu'ils nécessitent de trois jours à une semaine pour livrer leur réponse.

Lorsque la maladie évolue depuis un certain temps — SEELIGER fixe à dix jours le minimum du délai d'apparition des anticorps spécifiques — il est possible pour étayer les résultats bactériologiques ou parer à leur absence de faire appel aux renseignements donnés par la sérologie malgré les réserves qu'implique l'interprétation.

La prudence doit être de rigueur dans ces conditions et pour porter un diagnostic de listériose, sous quelque forme que ce soit, il faudra enregistrer au cours d'examens successifs des taux croissants ou égaux à

1/320 pour les atnigènes agglutinants.

1/10 dans les réactions de déviation du complément.

Dans certaines formes prolongées, vues tardivement, ce fut là le seul moyen de présomption ; il aurait été cependant possible de les ignorer car une sérologie négative ne peut faire éliminer une listériose traitée précocement ou dont les anticorps, de persistance très variable, auraient échappé aux prélèvements.

LESIONS ANATOMIQUES

Macroscopiquement l'aspect offert par les centres nerveux et leurs enveloppes va varier suivant le degré de virulence du germe et d'évolution de la maladie.

Premiers observés, les espaces sous-arachnoïdiens emprisonnent un liquide en général sous tension pouvant prendre divers aspects, normal ou pathologique, mais souvent en contradiction avec la clinique. On tombe très rarement sur des cas où la fosse postérieure et les éléments anatomiques adjacents baignent dans le pus.

Les méninges sont épaissies, stratifiées ou recouvertes çà et là de lésions miliaires gris jaunâtre. De toute façon, la participation vasculaire est prédominante, les petites suffusions hémorragiques très nombreuses.

Au stade ultérieur, la congestion est massive rendant la masse cérébrale molle et lourde ; les circonvolutions sont aplaties, les sillons comblés par un exsudat fibrino-purulent autour des veines turgescentes.

Sur les coupes, au début, nulle modification ne se perçoit puis le parenchyme cérébral prend un aspect spongieux ; il devient difficile de distinguer la substance grise de la blanche, par ci parlà quelques foyers de liquéfaction de la taille d'un grain de riz viennent rompre la monotonie de la coupe. Les cavités ventriculaires sont irrégulières, dilatées et asymétriques. Les plexus choroïdes se découpent, hyperhémiques recouverts d'un tissu granuleux rougeâtre en continuité avec la couche granulo-purulente qui enduit les parois ventriculaires. Parfois, faisant saillies dans les espaces épendymaires se détachent quelques petits bourgeonnements susceptibles de créer des rétrécissements.

Sur l'homogénéité parenchymateuse tranchent, dans la région paraventriculaire des stries irrégulières rouges et hémorragiques qui se retrouvent sous le plancher du IV^{e} ventricule et tout le long de la tige cérébrale dans la région sous-épendymaire.

Les modfications cérébrales se retrouvent dans le parenchyme cérébelleux.

Signalons que dans un cas rapporté par RAVAULT, on découvrit, dans le bulbe, un petit abcès de la grosseur d'un pois donc bien visible à l'œil nu.

Sous l'objectif du microscope, l'étude des lésions de la listériose a permis d'individualiser plusieurs types de dommages inflammatoires dont les plus marquants sont d'expression granulomateuse ; ce ne sont pas les seuls et les opinions émises au sujet de l'étiopathogénie de chacun fait naître des controverses. HAGEMANN et SIMON veulent faire des granulomes des lésions quasi spécifiques de la listériose — ce sont les listériomes — que l'on retrouve dans de nombreux viscères au cours de la forme disséminée. GAGNON mettant l'accent sur des modifications moins patentes nie cette spécificité. Pour lui les lésions semblent résulter de l'abondance et de la virulence des embolies microbiennes face au potentiel de défense de l'organisme envahi.

On admet généralement que les trois types de lésions ont tous pour centre anatomique un vaisseau, parenchymateux ou méningé intéressé par une embolie microbienne.

Les images les moins frappantes sont celles ou prédominent les phénomènes exsudatifs à l'opposé des lésions productives ou granulomateuses plus nombreuses qui, brusquement, peuvent se nécroser.

L'exsudation (polynucléaires et fibrine) sans prolifération du tissu mésenchymateux reste nette au niveau des cavités ventriculaires, au contact des plexus choroïdes et à la surface des espaces sous-arachnoïdiens donnant un tissu grumeleux très riche en fibrine et en leucocytes polynuclées Les germes y sont petits et coccoïdes.

Les formations grnulomateuses ou nécrosantes dérivent d'une entitté initiale commune représentée par une dilatation capillaire, une réaction histiocytaire parenchymateuse avec ou sans destruction de ce même parenchyme. Les germes y sont très nombreux, se présentant sous la forme de bâtonnets prenant bien le Gram.

Ce foyer va s'étendre, le parenchyme se désintèfire, la prolifération histiocytaire à partir du S.R.E. se poursuit comme en témoigne le gonflement et la mobilisation des cellules adventicielles capillaires. Secondairement, d'autres types cellulaires vont apparaître, soit par métamorphose des cellules réticuloendothéliales (grands et moyens mononucléaires), soit par exsudation, les polynucléaires étant alors accompagnés par la fibrine pour terminer l'organisation du granulome. Dans ces foyers où les thromboses capillaires sont multiples et où les bactéries pullulent sous forme de coccobacilles des changements progressifs vont survenir avec la prédominance des polynucléaires qui précèdent la suppuration franche. L'aspect en cocarde de ces « listériomes » a conduit les anatomo-pathologistes de la fin du siècle précédent à considérer la maladie comme une pseudo-tuberculose.

Lorsque la nécrose apparaît, elle est foudroyante, abactérienne. Pour GAGNON, elle se caractérise par une localisation vasculaire et parenchymateuse, des hémorragies périvasculaires et un œdème important avec prolifération gliale. Elle réalise le tableau d'une encéphalite hémorragique suraiguë, post infectieuse ou toxique.

Cette action nécrosante est mise sur le compte d'un phénomène hyperergique tissulaire après sensibilisation du parenchyme par des substances antigéniques contenues dans le L.C.R. La nécrose restant l'apanage de la substance cérébrale, l'hypothèse allergique reste vraisemblable. Retenons qu'elle peut entraîner une aggravation brutale en cours d'évolution de la maladie dont les risques sont constants et imprévisibles si l'on n'a pu lutter à temps contre la sensibilisation primitive. L'intérêt d'un traitement précoce s'affirme une fois de plus.

Après l'étude analytique des dommages microscopiques, il serait vraisemblable d'en faire la synthèse au niveau des différents étages de l'axe cérébral comme l'ont fait en particulier GAGNON et JACQUOT. Il nous semble, quant à nous, difficile de réaliser un tel travail du fait qu'il n'a pas été

pratiqué de prélèvement sur notre malade et que du mélange des documents que nous possédons il résulte une trop riche combinaison de lésions.

Il reste cependant possible de présenter le schéma suivant.

Au niveau des méninges et des plexus choroïdes interviennent dans des proportions variables les lésions périvasculaires exsudatives et productives.

Dans les couches superficielles et moyennes du cortex : petits foyers d'infiltration cellulaire ronds ou plaqués contre la méninge et entourés de bactéries.

Dans la substance blanche œdèmateuse quelques foyers d'infiltration, des hémorragies, des thromboses vasculaires avec artérite nécrosante d'autant plus nombreuses que l'on s'éloigne de la périphérie.

Le cervelet, la substance blanche du tronc cérébral et les noyaux des nerfs crâniens sont intéressés par des atteintes histologiques classiques diffuses ou en foyer.

Quoique plus fréquentes dans la listériose disséminée dans la méningo-encéphalite d'allure isolée des lésiosn granulomateuses peuvent se rencontrer dans divers organes de l'économie et surtout le foie, la rate et les surrénales. Au niveau des ces dernières glandes, les régions profondes présentent macroscopiquement un aspect dégénératif et hémorragique.

TRAITEMENT

Qui dit constatation d'un liquide louche à la rachicenthèse d'un malade fébrile dit installation d'un traitement immédiat par les agents anti-infectieux.

Malgré la gamme d'antibiotiques opposables à L.M. et les cas de guérison qu'ils ont indiscutablement permis, n'oublions pas que la listériose du S.N.C. est une affection de pronostic sévère ; il ne faut pas négliger les principes de leur application : précoce, massive, prolongée et spécifique si possible.

Au début dans l'ignorance où l'on se trouve du germe, il est nécessaire d'instituer un traitement standard qui s'oppose à la grande variété d'infections méningées.

Nous proposons le traitement d'urgence suivant :

— injection intra-rachidienne de 50 mg de sulfate de streptomycine solubilisés par du Soluseptoplix à 0,85 % en remplacement d'un volume égal de L.C.R., si son aspect est très louche.
— perfusions veineuses continues dans les 24 heures de 10 millions d'unités de pénicilline G.
— injection intramusculaire de 1 g 50 de Dihydrostreptomycine.
— administration par voie buccale, en doses fractionnées d'un dérivé sulfamidé du type Sulfadiazine à la dose de 5 à 8 g (hydratation abondante, association de bicarbonate de soude) et de 1 g 50 de chloramphénicol.

Listéria monocytogènes identifié et testé vis-à-vis des antibiotiques, on doit remanier le traitement en fonction des renseignements apportés par le laboratoire à moins que le traitement d'urgence s'avoue suffisant.

Il nous est très difficile de le schématiser ici car d'une part les résultats de l'anbiogramme varient beaucoup avec la souche ; de l'autre, l'agent sélectif n'est pas toujours diffusible.

Les tétracyclines réputées actives ne sont utilisées que comme traitement complémentaire dont l'association au premier diminue les risques de résistance secondaire et accroît les chances de succès.

Dans notre observation personnelle, le germe était sensible à l'Erythromycine, au Chloramphénicol et à la Streptomycine ; peu ou pas sensible à la Terramycine et à la Pénicilline. Si l'évolution n'avait pas été aussi rapide et nous avait donné la possibilité d'agir, il est probable que, ne pouvant compter sur l'activité locale de l'erythromycine, on aurait persisté dans l'administration de l'association synergique pénicilline-streptomycine et du chloramphénicol en tenant les sulfamides en réserve.

D'une façon générale en les associant, en ayant égard de leur diffusibilité et de leur inocuité, on pourra utiliser :

— Les sulfamides par voie buccale.

— la pénicilline : jusqu'à 5 ou 10 millions d'unités par voie I.M. ou I.V. les premiers jours.

— la streptomycine : 1 à 2 g I.M. par jour.

— le chloramphénicol : 1 g 50 per os ou 3 g I.M.

— la néomycine : 1 g par jour en quatre injections I.M.

— les tétracyclines : 1 à 2 g per os en quatre prises ou deux perfusions isotoniques lentes contenant chacune 500 mg du produit.

Dans les méningites tardivement traitées, les formes comateuses, celles dont la galerie médicamenteuse est réduite donc toutes les formes à pronostic sévère, le traitement général gagne à être renforcé par les injections intra-rachidiennes. On peut utiliser à cet effet :

— le Soluseptoplix à 0,85 %.

— la pénicilline G. 10 000 unités max. par injection.

— le sulfate de Streptomycine : 50 mg.

— la solframycine : 5 à 10 mg.

— la néomycine : 5 à 20 mg.

— la novobiocine : 20 à 40 mg.

On n'est autorisé à suspendre le traitement que lorsque les caractères du liquide rachidien se rapprochent de la normale. Il est prudent de maintenir le malade sous antibiotique encore une semaine après cette date.

En plus de l'administration des agents bactériostatiques la gravité des cas impose souvent l'installation d'un traitement symptomatique particulier :

— Hydratation parentérale. Ionogramme pour éviter une surchage ou un déficit en électrolytes. Surveillance de la diurèse.

— Alimentation et administration parfois nécessaire des médicaments par sonde gastrique.

— Décompression du L.C.R. à la faveur des ponctions.

— Analeptiques cardio-respiratoires.

— Sédatifs et ganglioplégiques dans les formes avec agitation psycho-motrice.

Que faut-il penser du traitement anti-inflammatoire ?

Sous couverture antibiotique, on peut évoquer ses actions antiphlogistique et hormonal propres qui, dans certaines observations sévères à forte participation encéphalique ont amené des améliorations appréciables en s'opposant aux réactions inflammatoires. Il peut accélérer la chute de la température, augmenter la résistance capillaire, atténuer les réactions œdèmateuses et faciliter la diffusion des antibiotiques. Sur le plan général, il peut parer à une insuffisance surrénale minime et accroît la résistance du terrain.

La voie d'administration des corticoïdes la plus commune reste la voie générale.

Les doses variables suivant le composé doivent être relativement fortes au début, puis rapidement mais progressivement diminuées dès l'amélioration des signes généraux. Les prescriptions des hormones cortico-surrénales sont à suivre et si de petits incidents interviennent, il est souvent possible de remplacer l'agent utilisé par un composé voisin ne possédant pas l'effet secondaire indésirable du premier.

Chez l'adulte, on peut commencer par l'administration quotidienne de doses équivalentes à

— 300 mg, per os ou par voie I.M., de cortisone.

— 40 mg per os de delta-cortisone ou de delta-hydrocortisone.

Dans certaines formes particulièrement intenses à début brutal, avec coma profond et signes basilaires, les antibiotiques risquant de n'entraîner aucune amélioration, l'association d'hydrocortisone par voie intrararchidienne à la corticothérapie générale peut avoir des effets spectaculaires. C'est dans de telles circonstances, lorsqu'on ne peut rien compromettre que l'utilisation de la voie locale peut être envisagée. Dans les tableaux plus atténués, cette voie reste peu utilisée par les cliniciens qui, en majorité, reconnaissent les bénéfices que le malade peut tirer de l'association antibiotiques-corticoïdes.

Si un état de choc imputable à une apoplexie surrénalienne intervient le traitement substitutif de l'insuffisance endocrinienne comprendra :

— la rechloruration.

— la perfusion d'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 100 mg par jour.

— l'emploi de la noradrénaline en solution isotonique glucosée sous contrôle constant de la tension artérielle.

— l'oxygénation et la lutte contre l'hyperthermie.

CONCLUSION

A l'occasion d'un cas de méningo-encéphalite listérienne, nous avons voulu posséder une vue aussi large que possible des différents caractères de Listéria Monocytogènes, du rôle qu'il peut jouer en pathologie et des aspects que prend classiquement l'envahissement neuro-méningé.

Ce travail réalisé retenons que :

— iLstéria Monocytogènes est un germe Gram +, polymorphe quoique prenant souvent l'apparence d'un bâtonnet trapu. Il est très résistant, peut se cultiver facilement sur milieux ordinaires à 28° et notamment sur gélose en donnant des colonies régulières, luisantes, transparentes et punctiformes.

Sa mobilité à 22° constitue un caractère important tout comme :

- le noircissement de la gélose à l'esculine,
- l'absence de formation d'H2S sur milieu au plomb,
- la présence d'une catalase,
- la possibilité de béta hémolyse sur milieu au sang.

Son pouvori pathogène pour l'animal, très utile comme test de diagnostic se signale par une septicémie granulomateuse avec présence nécropsique de nodules jaunâtres criblant le foie et la rate du lapin et de la souris et par une conjonctivite purulente d'inoculation chez le lapin évoluant en trois semaines vers la guérison sans séquelle. Chaque souche est sensible à une gamme assez fournie d'antibiotiques.

— Les propriétés antigéniques de L.M. en rapport avec sa constitution somatique et flagellaire permettent en pratique

- de diviser les souches en quatre types principaux mais inégalement répartis.
- d'enregistrer l'apparition d'anticorps agglutinants et de sensibilisatrices qui, lorsque la durée de l'infection le permet, servent à étayer par leur dosage le diagnostic bactériologique ou à se substituer à lui.

— La listériose constitue une affection sporadique ou enzootique qui sévit avec prédilection dans les régions d'élevage.

La pérennité de la maladie est à mettre sur le compte des petits animaux sauvages, oiseaux et mammifères, qui constituent les réservoirs de virus les mieux connus.

Par ordre de fréquence décroisssante, la contamination de l'homme est possible soit par l'intermédiaire d'un élément inerte souillé, soit par contact avec un animal malade, soit enfin d'homme à homme.

En ce qui concerne la transmission par intermédiaire, le premier rôle appartient aux produits alimentaires essentiellement produits laitiers et viande et à un degré moindre, aux œufs et au poisson de rivière. L'inhalation de poussières contaminées vient après l'alimentation.

Le contact permanent de certaines professions avec les animaux (vétérinaires, agriculteurs, équarisseurs, bouchers) illustre la deuxième éventualité de contamination.

Toutes les causes mettant l'organisme en état d'infériorité favorisent l'apparition de la maladie.

— La maladie de l'animal et celle de l'homme sont presque identiques et la première provoquée au laboratoire par de multiples voies muqueuses permet de mieux comprendre la seconde.

Chez les deux espèces ,l'animal en particulier, elle peut prendre l'aspect d'une infection localisée de la sphère oto-rhino-pharyngée ou urinaire tournant court ou envahissant le torrent circulatoire. Le plus souvent, en effet, elle apparaît comme un processus généralisé septicémique ou comme une de ses nombreuses localisations secondaires viscérales. Les atteintes neuro-méningées, réticulo-endothéliales ou fœtales sont de loin les plus courantes.

— La localisation neuro-méningée de l'homme adulte que nous avons particulièrement étudiée sous toutes ses formes n'accuse pas de symptomatologie pouvant la faire distinguer des autres affections encéphalo-méningées bactériennes

aiguës si ce n'est des modifications cyto-chimiques du liquide rachidien qui peuvent la faire passer dans certaines conditions pour une méningite tuberculeuse tant que le germe n'a pas été mis en évidence.

Le pronostic est d'autant plus sévère que la note encéphalique est plus intense et ceci malgré la thérapeutique antibiotique qui, bien souvent, ne peut être instituée à doses massives dès l'apparition des premiers symptômes.

Son évolution rapide chez la grande majorité des malades se fait vers l'exitus ou l'amorce d'une guérison sans séquelle ni complication.

Dans tous les cas, le diagnostic est dû à la perspicacité du bactériologiste qui doit penser « Listéria Monocytogènes » et mettre en œuvre des test chimiques et biologiques capables de confirmer son impression après un isolement parfois difficile. Il ne doit pas tomber dans le piège qui consiste à considérer comme diphtérimorphe contaminant une authentique listérie isolée d'une hémoculture, d'un liquide céphalo-rachidien ou de fragments parenchymateux.

Dans la localisation envisagée, il est rare que la sérologie puisse apporter son concours, car les anticorps antilistériens n'ont pas le temps d'apparaître du fait de la précocité de l'exitus ou de la mise en œuvre d'un traitement antibiotique précoce, massif et prolongé qui stérilise l'organisme.

Vu : Le Président :
J. GADRAT.

Vu : Le Doyen :
Pour le Doyen : L'Assesseur :
R. DELAS.

vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 25 *Mai* 1961.

Le Recteur, Président du Conseil de L'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ANTON (W.). — Kritisch experimenteller beitrag zur biologie des bacterium monocytogenes mit besonderer beruchsichtigung semer beziehung zur infektiosen Mononukleose des Menchen. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - Fev. 1934, 131, 89-103.

ASAHI (O.), HOSODA (T.), AKIYAMA (Y.). — Studies on the mecanism of infection of the brain with Listeria monocytogenes. *Amer. J. Vet. Res.* - 1957, 18, 147-157.

ATKINSON (E.). — Meningitis associated with Gram positive bacille of diphteroid type. *Med. J. Aust.* - 1917, 115-118.

BARBER (M.). — Comparative studies of Listerella and Erysipelotrix. *J. Path. Bact.* - Janv. 1939, 48, 11-23.

BARROW (G. I.), PUGH (R. J.). — Listeria (Erysipelotrix) monocytogenes meningitis in the new born. *J. Path. Bact.* - 1958, 75, 9-16.

BASSE (H. H.), GLUCK, MORK. — Listeria meinigoencephalitis in children. *Nord. Med.* - Janv. 1959, 61 - 5, 183 - 4.

BEARNS (R. E.), GIRARD (K. F.). — The effect of pasteurisation on listeria monocytogenes. *Canad. J. Microb.* - Fév. 1958, 4, 55-61.

BEERENS (H.), DUPUIS, BOUVIER. — Un cas de méningite à Listeria monocytogènes chez un enfant de 3 ans. *Pédiatrie* - 1959, 13, 906.

BELIN (M.). — La Listerellose humaine et animale en France. *Bull. Acad. Méd.* (Paris). - Mars-avril 1946, 130, 227-228.

BELIN (M.), LAGRIFFOUL (A.). — La Listerellose ovine. Premiers cas constatés en France. *Bull, Acad. Vét.* - 1943, 96, 376-379.

BENAZET (F.). — Recherche sur le rôle de Listerella monocytogènes dans la mononucléose infectieuse. Thèse méd., Lyon, 1945.

BENAZET (F.), BONJEAN, COLOBERT, SOHIER. — Encephalite listérienne suppurée avec liquide céphalo-rachidien clair et asptique. - *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* - 1957, 73, 11-16.

BENAZET (F.), SOHIER, BONJEAN. — Les encéphalites listériennes suppurées; forme rare de la Listériose humaine. *Presse Méd.* - Déc. 1957, 65, 2168-2170.

BENNETT (I. L.). — Treatment of listeria meningitis. *Antibiot. and Chemother.* - Mars 1952, 2, 142-146.

BERGMAN (P.), KJELLANDER, THUNELL. — Listeriosis and pregnancy. *Swensk. Lakartidn.* - Janv. 1960, 57, 24-32.

BERGOUIGNAN (M.), BEUTEJEAT, MARC, BIESSY. — Un cas de méningo-encéphalite. Discussion d'une listériose. *Bordeaux chir.* - Juil. 1957, 3, 197-198.

BERRY (J. F.). — Listerella monocytogenes meningitis. *U. S. armed Forces med. J.* - Août 1950, 1, 894-897.

BETTECKEN (F.), BRINKMANN (O.). — Listeria meningitis bei einem kleikinde. *Arch. Kinderheilk.* - 1955, 151, 170-174.

BEUTE (E. E.), MEYLER, SIRKS. — Human listeriosis in Netherlands. *Ned. T. Geneesk.* - Juil. 1948, 92, 2229-2236.

BETZ (A.). — A propos de deux cas de méningite à Listeria monocytogènes au Luxembourg. *Bull. Soc. sc. méd. Lux.* - Mars 1959, 7-12.

BIANCHI (L.). — Richerche sperimentali, istopatologiche sull' infezione da Bacterium monocytogenes nel coniglio. - *Hoematologica.* - 1930, 11, 163-188.

BIELING (R.). — Listeriose des Menchen. *Dtsch. med. Wschr.* - 1952, 77, 594-595.

BIESTER (H. E.), SCHWARTE (L. H.). — Studies on Listerella infection in sheep. *J. infect. Dis.* - Mars-avril 1939, 64, 135-144.

BIESTER (H. E.), SCHWARTE (L. H.). — Listerella infection in swine. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* - 1939, 96, 339-342.

BINDER (M. A.), DIEHL, WEISS, RAY. — Listeria meningitis. *Ann. intern. Med.* - Juin 1953, 38, 1315-1319.

BILIBIN (A. F.). — Listerella infection in man. *Klin. Med.* - 1949, 27, 48-54.

BONNENFANT (F.). — Les Listerelloses ou Listerioses humaines. *Mal. Infect. Coll. Med.* - Chir. à révision - 1955, 1049-1052.

BOWERS (H. Jr.), ELSTON (J. T.). — Listeria meningitis; report of a case. *Amer. J. Clin. Path.* - Nov. 1958, 30, 447-451.

BRANDT (L.), BERG (B. A.). — Listeria meningit in an adult. *Nord. Med.* - Janv. 1959, 61 - 5, 183-184.

BRET (A. J.), COUPE, SOLLE, THIBAULT. — Méningite à Listeria monocytogènes du nouveau-né. Un cas de guérison. *Arch. franc. Pédiat.* - 1957, 14, 298-301.

BRET (A. J.), VALENTIN, LESTAPIS. — Listeria monocytogenes septicemia in a pregnant woman. Subsequent abortion. *Rev. franc. Gynec. Obst.* - Fév. 1960, 55, 143-147.

BRETON (A.), BEERENS, BOUVIER, DUPUIS. — Contribution à l'étude des listerioses infantiles. *Gaz. Hôp. Paris.* - Janv. 1959, 131, 75-90.

BROZ (O.), CIKANEK, PUR, ZIKMUNDOVA. — Listeria meningoencephalitis in an adult woman. *Cas. Lek. Cesk.* - Mars 1960, 99, 326-330.

BRUMBY (K. H.), KAUFMANN (E. F.). — Contribution to the knowledge of human Listeriosis. *Zeith. Gesam. Inn. Med.* Août 1959, 14, 764-769.

BURGISSER (H.). — Listeriose du mouton en Suisse. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* - 1956, 98, 287.

BURN (C. G.). — Unidentified Gram postive bacillus associated with meningoencephalitis. *Proceed. Soc. exp. Biol.* - Juin 1954, 31, 1095-1097.

BURN (C. G.). — Clinical and pathological features of infection caused by new pathogen of the genus Listerella. *Amer. J. Path.* - Mai 1936, 12, 341-348.

BUSSE (K.). — Listeriosis of the Central Nervous System. *Muenchen Med. Wschr.* - Déc. 1959, 101, 2358-62.

CARROLL (G. J.), BRAY, HARE. — Listeria monocytogenes meningitis; case report. *Va. Med. Mon.* - Août 1956, 83, 343-344.

CHAIKENS (B. H.). — Listeria monocytogenes infection and its relations to infectious mononucleosis; report of a case. *New Engl. J. Med.* - Fév. 1958, 258, 365-386.

CORDY (D. R.), OSEBOLD (J. W.). — The neuropathogenesis of Literia encephalo myelitis in sheep and mice. *J. infect. Dis.* - Mars-avril 1959.

COTONI (L.). — A propos des bactéries dénommées Listerella; rappel d'une observation ancienne de méningite chez l'homme. *Ann. Inst. Past.* - Jan. 1942, 68, 92-95.

COULOMBIER (G.). — Un cas de méningite à Listeria chez un nouveau-né. Les listérioses humaines. Thèse Méd., Paris, 1955.

DABROWSKI (T.), MERESTA (L.). — Listerellose du mouton. *Méd. Weteryn.* - 1955, 11, 135-136.

DEBRICK (J. W.). — Listeria meningitis; a report of eight cases. *Amer. J. Med. Sc.* - Juin 1957, 233, 617-621.

DE VRIES (J.), STRICKWERDA (R.). — Un cas de mammite à Listeria chez la vache. Traduct. *Neder. tschr. geneesk.* - 1956, 81, 833-837.

DE VRIES (J.), STRICKWERDA (R.). — Ein Fallklinischer Euteur-Listeriose beim Rind. *Zbl. Bact. I. Abt. Orig.* - 1956, 167, 229-232.

DIAS (V.), DA PAZ, DA SILVA. — Unterscheidung zwischen Listeria monocytogenes und Erysipelothrix rhusiopathiae mittels der Triphenyltetrazolim chlorids. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - 1958, 171, 317-318.

DITTMOR (W.), WAGNER (W.). — Listeria Meningitis des Erwachsenen. *Nervenartz.* - Mai 1956, 27, 223-225.

DONRER-VOET (J.). — A serological study on some strains of Listeria monocytogenes isolated from Michigan. *Amer. J. Vet. Res.* - Janv. 1959, 20, 176-179.

DUMAS (J.). — Listeria monocytogènes. *Bact. Méd.* - Coll. Méd.-Chir. à révision. - 1951, 477-483.

DUMONT (J.), COTONI (L.). — Bacille semblable à celui du Rouget du porc rencontré dans le L.C.R. d'un méningitique. *Ann. Inst. Past.* - Oct. 1921, 35, 625-633.

ECK (H.). — Encephalomyelitis Listeriaca apostemosa. *Schw. Med. Wschr.* - 1957, 87, 210-214.

EDMUNDS (P.N.), NICHOLSON, DOUGLAS. — Two cases of Listeria meningitis in infants. *Brit. Med. J.* - Juil. 1957, 2, 188-191.

EGER (H.), SEELIGER, LINZENMEIER. — Die Listeriose. *Arztl. Praxis.* - 1956, 5 - 6, 1-23.

ENJALBERT (L.), BARDIER, COMBES. — Quatre observations récentes de miningite à Listeria monocytogènes. *Presse Méd.* - Oct. 1957, 65, 1667-68.

FISCHER (J. T.). — Las méningoencephalitis a Listerella monocytogenes; a proposito del primer case identificado en Sud America. *Arch. urug. Med.* - Mars 1941, 18, 156-170.

FLAMM (H.). — Die patho-histologische diagnose der Listeriose Tierversuch. *Schw. Z. all. Path. Bakt.* - 1955, 18, 270-277.

FLAMM (H.), KREPLER, HARAZIM. — Emgeheilter Fall von listeria meningitis. *Wien. Klin. Wschr.* - Août 1954, 66, 553-557.

FOLEY (E. J.), EPSTEIN, LEE. — Effectiveness of penicillin on Listerella. *J. Bact.* - Janv. 1944, 47, 110-111.

FREDERIKSEN (W.), CHIEVITZ (K.). — An acute fatal case of Listeria meningoencephalitis. *Ugeskr. Laeg.* - Fév. 1960, 122, 136-137.

FRIED (R.). — On Listeriosis. Traduct. *Med. Archiv.* - Mai-juin 1959, 12, 57-66.

FUTER (D. S.), IAMPOL'SKAIA (E. I.). — Listerella meningitis. Traduct. *Z. nevropat. pikiat. Moskva.* - 1959, 7, 777-780.

GAGNON (J.), MARTINEAU (B.). — Méningo-encéphalite à Listeria monocytogènes; présentation d'un cas. *Ann. Anat. Path. Paris.* - Janv.-mars 1959, 91-108.

GAUTHIER (J.). — Les infections humaines à Listeria monocytogènes. *Rev. Prat.* - 1958, 8, 3484-85.

GERBAUT (P.), HELLUY, LORRAIN. — Méningites à Listeria monocytogènes. *Rev. Méd. Nancy.* - 1959, 84.

GILL (D. A.). — Circling disease. A meningo encephalitis of sheep in New Zeland. Notes on a new species of pathogenic organism. *Vet. J.* - 1933, 89, 258-270.

GILL (D. A.). — Ovine bacterial encephalitis circling disease and the bacterial genus Listerella. *Aust. Vet. J.* - 1957, 13, 46.

GIRARD (K. F.), MURRAY (E. G.). — The influence of a sustained monocytosis upon the antibody response in rabbits to various antigens. The presence of antibody in macrophage extracts. *Canad. J. Biochem. Physiol.* - 1954, 32, 1-19.

GOYON (M.), LECOMTE (J.). — Avortement à Listeria monocytogènes chez la vache. *Rec. Méd. Vét.* - 1957, 133, 647-654.

GRAHAM (R.). — Listerella encephalitis or encephalomyelitis in domestic animals. *J. Amer. Vet. med. Ass.* - 1939, 95, 282-292.

GRAHAM (R.), HESTER, LEVINE. — Studies on listerella; Listerella strain isolated from premature bovine fetus. *J. infect. Disease.* - Janv. 1940, 66, 91-96.

GRAY (M. L.). — Listeria Monocytogenes. *Arch. Pediat.* - Déc. 1959, 76, 488-492.

GRAY (M. L.). — A rapid method for the detection of colonies of Listeria monocytogenes. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - 1957, 169, 373-377.

GRAY (M. L.), SINGH, TRORP. — Abortion, stillbirth, death of young in rabbits by Listeria monocytogenes. - I. Ocular instillation. - II. Oral exposure. *Proc. Soc. exp. biol.* - 1955, 89, 163-175.

GRAY (M. L.), STAFSETH, THORP. — Colonial dissociation of Listeria monocytogenes. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - 1957, 169, 378-392.

GRAY (M. L.), SINGH, THORP. — A four year study of Listeriosis in Michigan. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* - 1951, 118, 242-252.

GRAY (M. L.), STAFSETH, THORP. — A new technic for isolating of Listerella from the bovine brain. *J. Bact.*, - 1948, 55, 471-476.

GRAY (M. L.). — A possible link in the relationship betwen silage feending and Listeriosis. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* - 1960, 136, 205-208.

GUDKOVA (E. I.), VORONINA (T. P.). — Angines listeriennes. Traduct. *Z. Mikrobiol.* - 1958, 29, 24-28.

GUDKOVA (E. I.), MIRONOVA, KUZMINSKI. — Seconde flambée d'angines listériennes dans une contrée peuplée. Traduct. - *Z. Mikrobiol.* - 1958, 29, 24-28.

GUTZEIT (K.). — Uber die Listeriose. *Med. Klin.* - 1956, 51, 565-567.

HAAS (W.), WHILHELM (R.). — Beitrag zur klinik und Therapie der Listeriose des Z.N.S. beim Menschen. *Muench. Med. Wschr.* - Déc. 1956, 98, 1741-45.

HARVIER (P.). LAVERGNE, CLAISSE. — Infections humaines à Listerella monocytogenes. *Bull. Acad. Méd. Paris.* - Juil. 1942, 126, 402-404.

HARVIER (P.), LAVERGNE, CLAISSE. — Infections humaines à Listerella monocytogènes. *Paris Méd.* - 1943, 33, 125-133.

HASENCLEVER (H. F.), KARAKAWA (H. F.). — Immunisation of mice against Listeria monocytogenes. *J. Bact.* - Nov. 1957, 74, 584-586.

HLAUCAL (L.). — Listeriose. *Med. Mschr.* - Juin 1958, 12, 366-367.

HOEPRICH (P. D.), CHERNOFF (H. M.). — Subacute bacterial endocarditis due to Listeria monocytogenes. *Amer. J. Med.* - Sept. 1955, 19, 488-494.

HOEPRICH (P. D.). — Infection due to Listeria monocytogenes. *Medecine* (Baltimore). - Mai 1958, 37, 143-160.

HOFFMANN (H.), BOESE (W.). — Zur Frage einer Vergesells chafting von Tuberkulose und Listeriose. *Arztl. Wschr.* - Mai 1955, 10, 417-421.

HOLLE (G.). — De Listeriose des Menschen. *Muench. Med. Wschr.* - Oct. 1956, 98, 1385-90.

HOOD (M.). — Listeriosis; report of ten cases. *Amer. J. Clin. Path.* - Juil. 1957, 28, 18-26.

HOPPE (C.). — Neurologische Affectionen bei Listeriose. *Psych. Neurol. et Méd. Psychol.* - Oct. 1957, 9, 318-322.

HORTNAGEL (W.), KREPLER (P.). — Zur Listeria meningo-encephalitis. *Wien. Klin. Wschr.* - Oct. 1955, 67, 796-797.

HOUGTON (J. H.). — Listeria monocytogenes meningitis; report of two cases. *Wisconsin Med. J.* - Mai 1959, 58, 245-246.

HOWE (C.), SOUTHWORTH (H.). — Listeria monocytogenes meningitis. *Ann. inter. Med.* - Juin 1958, 48, 1384-87.

HULPHERS (G.). — Necrosis of the liver in rabbits caused by a bacteria not yet described. *Svensk. Vet.* - 1911, 16, 265-273.

HUTNER (S. H.). — Growth requirements of Listerella. *J. Bact.* - Mai 1942, 43, 629-640.

INHORN (S. L.), SMITS, CHRISTENSON. — Listeria as a acuse of plenic granulomas in a patient with Felty's syndrome. *Amer. J. Clin. Path.* - Avril 1960, 33, 330-338.

JACOTOT (H.), VALLEE, VIRAT. — Une épizootie de listériose dans un élevage de chinchillas. *Bull. Acad. Vét. Fr.* - Oct. 1956, 29, 427-430.

JACQUOT (B.). — Contribution à l'étude des localisations cérébro-méningées de la Listériose. Thèse Méd., Nancy, 1959.

JAEGER (R. F.), MYERS (D. M.). — Listeria monocytogenes. A study of two strains isolated from human listeriosis. *Canad. J. Microb.* - 1945, 1, 12-21.

JESSEN (O.). — Listeria monocytogenes infections in man; review of main symptoms. *Ugeskr. Laeger.* - Déc. 1958, 120/51, 1701-07.

JESSEN (O.), HEMPEL. — Listeria monocytogenes infection with meningitis. *Ugeskr. Laeger.* - Déc. 1958, 120/51, 1715-18.

JORDAN (C. S.), THOMAS (H. C.). — Listeria monocytogenes isolated from patient with congenital heart disease. *Texas J. Med.* - Juil. 1959, 55, 585-587.

JULIANELLE (L. A.). — Function of Listerella in infection. *Ann. inter. Med.* - Oct. 1940, 14, 608-620.

JULIANELLE (L. A.). — Biological and immunological studies of Listerella monocytogenes. *J. Bact.* - Sept. 1941, 42, 367-383.

JULIANELLE (L. A.), MOORE (E.). — Pathological changes in Listerella infection particulary of eye. *Amer J. Path.* - Sept. 1942, 18, 813-825.

JULIANELLE (L. A.), PONS (C. A.). — Identification of Listerella monocytogenes. *Proc. Soc. exp. Biol.* - Mars 1939, 40, 362-363.

KAMPELMACHER (E. H.). — Morfologie en serologie van Listeria monocytogenes. *Ned. T. Geneesk.* - Déc. 1957, 101, 2367-69.

KAMPELMACHER (E. H.). — L'importance de la listériose pour le contrôle de la viande. *T. Diergeneesk.* - 1956, 81, 322-330.

KAPLAN (M. M.). — Listerellosis. *New England. J. Med.* - Juin 1945, 232, 755-759.

KING (L. S.). — Primary encephalomyelitis in goats associated with Listerella infection. *Amer. J. Path.* - Juil. 1940, 16, 467-478.

KING (E. O.), SEELIGER (H. P.). — Serological types of Listeria monocytogenes occuring in U.S.A. *J. Bact.* (Baltimore). - Janv. 1959, 77, 122-123.

KISSEL (P.), RAUBER, LAMY. — Les Listérioses méningées de l'adulte : à propos de deux observations. *Rev. Méd.*, Nancy, 1959, 84.

KLUGMANN (G.). — La listeriosi humana. *Minerva med Tor.* - Janv. 1959, 50, 17-24.

KORNILOVA (A. L.). — Les animaux domestiques comme source de l'infection dans la Listériose. *Z. Mikrobiol.* - Sept. 1956, 27, 68-73.

KOUZMINSKI (A. S.). — Epidémiologie d'une flambée de Listériose. Traduct. *Z. Mikrobiol.* - Août 1956, 27, 25-30.

KREPLER (P.), FLAMM (H.). — Die Listeriose. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* - 1956, 64-146.

KRISTENSEN (K. H.), JESSEN (O.). — The incidence of human listeriosis in Denmark. One year's clinical and bacteriological experiences. *Ugeskr. Laeg.* - Fév. 1960, 122, 127-135.

KUJUMGIEV (I.). — A simple method for rapid differenciation of Listeria monocytogenes from Erysipelothrix rhusiopathiae. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - Fév. 1959, 282-286.

LANE (W. F.), WATLING, MARSHALL. — A case of meningitis caused by Listeria monocytogenes. *Month. Bull. Min. Health of Great Britain.* - Juil. 1959, 127-130.

LAPEYSSONNIE (L.). — Listeria et Listérioses; données récentes de biologie et d'épidémiologie. *Biol. Méd.* - Mars-avril 1959, 57, 99-109.

LESTRADET (H.). — Infections dues à Listeria monocytogènes. Leur rapport avec la mononucléose infectieuse. *Encycl. Méd.-Chir. Mal. Infect.* - 1952, fasc. 8036 C, 1-2.

LEVY (M. L.). — Listeria monocytogenes in voles .*Vet. J.* - 1948, 104, 310.

LINE (F. G.). — Listeria meningitis in premature infants. *J. Pediat.* - Juil. 1952, 41, 97-99.

LINE (F. G.), CHERRY (W. B.). — Meningitis due to Listeria monocytogenes; report of two cases. *J. Amer. Med. Ass.* - Fév. 1952, 148, 366-369.

LINELL (F.), SCHILLER, WINBLAD. — Listeria infections in human. Traduct. *Nord. Méd.* - Janv. 1959, 61, 181-183.

LINZENMEIER (G.), SEELIGER (H.). — Zur methodik und Bewertung von Sulfonamidresis tenzbestimmungen mittels eine modifizierten Gussplattentestes bei Listeria monocytogenes. *Z. Hyg. Infektkr.* - 1953, 137, 440-451.

LINZENMEIER (G.), SEELIGER (H.). — Die in vitro Empfindlichkeit von Listeria monocytogenes gegen Sulfonamide und Antibiotica. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - Mars 1954, 160, 543-448.

LUCAS (A.), SEELIGER (H.). — Types sérologiques de quelques souches de Listeria monocytogènes rencontrées en France. *Rec. Méd. Vét.* - Juil. 1957, 133, 373-378.

MAC BRIDE (M. E.), GIRARD (K. F.). — A selective method for the isolation of Listeria monocytogenes from mixed bacterial populations. *J. Lab. clin. Méd.* - Janv. 1960, 55, 153-157.

MAIR (H. J.), MAIR, STERK. — Two cases of meningitis due to Erysipelothrix monocytogenes. *J. Clin. Path.* - Août 1957, 10, 231-235.

MARCH (R. W.). — A rapid method from the isolation of Listeria monocytogenes from the bovine brain. *Cornell. Vet.* - 1956, 59, 313-314.

MARTIN (R.), SUREAU, MILLET. — Méningite humaine à Listeria monocytogènes. Traitement Sulfamide-Pénicilline : Echec. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris.* - Juin 1947, 63, 468-471.

MATHIEU (P. L. Jr), YOUNG, MENILLO. — Listeria meningitis *J. Pédiat.* - Mars 1956, 48, 349-355.

MENZIN (A. W.). — Listeriosis; a growing public health problem. *J. Florid. Méd. Ass.* - Avril 1960, 42, 1240-42.

MONSALLIER (J. F.). — Listérioses humaines. *Rev. méd. franç.* - 1956, 37, 95-99.

MOROZKINE (N. I.), LEBEDEVA (O. R.). — Clinique, diagnostic et thérapeutique des listérioses humaines. *Sovetsk. Méd.* - 1955, 3, 27-37.

MUCHLER (E.), HENNEMANN (G.). — On the clinical picture of Listeriosis on the C.N.S. *Nervenartz.* - Sept. 1959, 30, 400-405.

MURRAY (E. G. D.). — Characterisation of Listeriosis in man and other animals. *Canad. Méd. Ass. J.* - Janv. 1955, 72, 99-103.

MURRAY (E. G. D.), WEBB (R. A.), SWANN (M. B. R.). — A disease of rabbits characterised by a large mononucleous leucocytosis caused by a hitherto undescripted bacillus : Bacterium monocytogenes. *J. Path. Bact.* - 1926, 29, 407-439.

NORMAN (M. C.), LONGFELLOW, LEVIN. — Effect of aureomycin and chloramphenicol on two recently isolated strains of Listeria monocytogenes. *Proced. Soc. exp. Biol.* - Mars 1951, 76, 435-437.

NYFELDT (A.). — Etudes sur l'étiologie de la mononucleose infectieuse. Traduct. *Ugeskr. Laeg.* - Août 1937, 99, 866-872.

NYFELDT (A.). — Listerella monocytogenes; its significance in human and in veterinary medicine. *Ugeskr Laeg.* - Juil. 1940, 102, 773.

ODEGAARD (B.), GRELLAND, HENRIKSEN. — A case of Listeria infection in man transmitted from sheep. *Acta. med. Scand.* - 1952, 142, 231-236.

OLAFSON (P.). — Listerella encephalitis (Circling disease) of sheep, cattle and goats. *Cornell. Vet.* - 1940, 30, 141.

OLDING (L.), PHILIPSON (L.). — Two cases of listeriosis in the new born associated with placental infection. *Acta Path. Microbiol. Scand.* - 1960, 48, 24-30.

OLSON (C.), COOK, BLOORE. — The reaction of blood cells in experimental Listeriosis. *Amer. J. Vet. Res.* - 1950, 11, 29.

OLSON (C.), COOK, BAGDONAS. — An attempt to immunize sheep during an outbreak of Listeriosis. *Amer. J. Vet. Res.* - 1951, 12, 306.

OLSON (C.). ROLLINS, BAGDONAS. — Distribution of Listeria monocytogenes in Listeriosis of sheep. *J. infect. Disease.* - Nov. 1953, 93, 247-262.

OLSON (C.), SEGRE (D.). — An agent enhancing Listeriosis of sheep. *Amer. J. Vet. Res.* - Avril 1956, 17, 235-242.

ORTEL (S.). — Die Wirking von antibiotika (Penicillin, Streptomycin, Cloronitrin, Aureomycin, Terramycin) an der mit Listeria monocytogenes infizierten weissen Mans. *Z. Immun. Forsch.* - Avril 1955, 112, 122-130.

OSEBOLD (J. W.), INOUYE (T.). — Pathogenesis of Listeria monocytogenes infection in natural host. - I. Rabbits studies. - II. Sheep studies. - *J. infect. Disease.* - Août 1954, 95, 62-78.

OSEBOLD (J. W.), SAWYER (M. T.). — Agglutinating antibodies for Listeria monocytogenes in human serum. *J. Bact.* - Sept. 1955, 70, 350.

OSEBOLD (J. W.), SAWYER (M. T.). — Immunisation studies on Listeriosis in mice. *J. Immunol.* - 1957, 78, 262-268.

OSEBOLD (J. W.), SCHULTZ (G.). — An epizootiological study of Listeriosis. *J. Amer. Vet. med. Ass.* - Juin 1957, 130, 471-475.

OLSOUFIEW (N. G.). — Detection of Erysipelothrix and Listeria in spring water. Traduct. *Z. Mikrobiol.* - Mars 1959, 30, 89-94.

OWEN (C. R.), MEIS, JACKSON. — A case of primary cutaneous Listeriosis. *New England J. Med.* - Mai 1960, 1026-28.

PACHECO (G.), REIS, DIAS. — Listériose vaginal. *Hospital.* Rio de J. - Sept. 1958, 54, 331-334.

PATERSON (J. S.). — Listerella infection in fowls; preliminary note on its occurence in East Anglia. *Vet. Rec.* - 1937, 49, 1533.

PATERSON (J. S.). — Flagellar antigens of organism of genus Listerella. *J. Path. Bact.* - Janv. 1939, 48, 25-32.

PATERSON (J. S.). — The present position regarding Listerella monocytogenes infection in animals and man. *Vet. Rec.* - 1939, 51, 873-876.

PATERSON (J. S.). — Antigenic structure of organisms of genus Listerella. *J. Path. Bact.* - Nov. 1940, 51, 427-436.

PATERSON (J. S.). — Experimental infection of chick embryo with organisms of genus Listerella. *J. Path. Bact.* - Nov. 1940, 51, 437-440.

PATERSON (J. S.). — Case of naturally occuring Listerellosis in adult rabbit. *J. Path. Bact.* - Nov. 1940, 51, 441.

PATOCKA (F.), HLOUCAL, MENCIKOVA. — Beitrag zur menschlicchen Listeriose. *Schweiz. Med. Wschr.* - Juil. 1956, 86, 808-811.

PATOCKA (F.), SCHINDLER, MARA. — Studies on the pathogenicity of Listeria monocytogenes. - I. Protein substance isolated from cells of Listeria monocytogenes. - II. Influence of substances isolated from cells of Listeria monocytogenes on experimental Listeriosis in white mice. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - Avril 1959, 174, 573-593.

PENEAU (J.). — Méningite à Listeria monocytogènes. Thèse Méd., Paris, 1956.

PIRIE (J. H.). — New disease of wild rodents. « Tiger River disease ». *Publ. S. Afr. Inst. med. Res.* - Mars 1927, 3, 163-186.

PIRIE (J. H.). — Bacterial encephalitis from genus Listerella; new disease of man an animals. *S. Afr. J. med. Sci.* - Janv. 1938, 12, 51.

PIRIE (J. H.). — Listeria change of name for a genus of Bacteria. *Nature.* - 1940, 145, 264.

PIRIE (J. H.). — Genus Listerella Pirie. *Science.* — Avril 1940, 91, 383.

POME ROY (B. L.), FENSTERMACHER, ANDBERG. — Listériose ovine et bovine dans le Minnesota. *Cornell. Vet.* - 1943, 33, 269.

PORTER (J. R.), HALE (W. M.). — Effect of Sulfanilamide and Sulfapyridine on experimental infections with Listerella and Erysipelothrix in mice. *Proced. Soc. exp. Biol.* - Oct. 1939, 42, 47-50.

PORZECANSKI (B.), de BAYGORRIA (C.). — Listerella monocytogenes; a proposito de su constatación en el Uruguay en una meningoencephalitis humana. *Arch. Soc. Biol. Montevideo.* - Déc. 1938, 9, 98-116.

POSTON (M. A.), UPCHURCH, BOOTH. — Disterella meningitis; report of additional case with necropsy findings. *J. Pédiat.* - Oct. 1937, 11, 515-517.

POTEL (J.). — Die Morphologie, Kultur and Pathogenistat des Corynsbacterium Infantisepticum. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - 1950, 156, 490-493.

POTEL (J.). — Weitere Untersuchungen Uber der Erreger der Granulomatosis Infantiseptica. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - 1952, 159, 86.

RATINOVITZ (M.), TOAFF, KROCHIK. — Genital Listeriosis as a cause of repeated abortion. *Lancet.* - Juin 1960, 1, 1273-75.

RAVAULT (P.), RIFFAT, LEJEUNE. — Sur deux observations de méningites purulentes à Listeria monocytogènes. *Lyon Médical.* - Mars 1958, 90, 499-508.

RAYNAL (M.). — Deux cas de méningite à Listeria monocytogènes. - Thèse méd., Toulouse, 1955.

REED (R. W.). — Listeriosis in man. *Canad. Med. Ass. J.* - Sept. 1955, 73, 400-402.

ROSENGARTEN (R.), BOURN (J. M.). — Listeria septicemia and meningitis in a case of Lupus erythemathosus. *Neurology.* - Oct. 1959, 9, 704-706.

ROST (H. F.), PAUL, SEELIGER. — Habitueller abort und Listeriose. *Dtsch. med. Wschr.* - Oct. 1958, 83, 1893-97 et 1934-37.

SAVINO (E.). — Listerella monocytogenes aislada de una meningoencephalitis humana. *Sem. Méd.* (B. Aires). - Janv. 1940, 1, 227-229.

SAVINO (E.). — Listerella monocytogenes aislada de una meningoencephalitis humana. *Rev. Inst. Bact. Malbran.* - Déc. 1940, 9, 587-592.

SAVINO (E.). — Observation de Listerellosis humana y acción terapeutica del Dagenan. *Rev. Inst. Bact. Malbran.* - Déc. 1940, 9, 593-601.

SCHINDLER (J.). — Modern aspects of Listeriosis control. *Cas. Lek. Cesk.* - Janv. 1959, 15-22.

SCHMIDT (V.), NYFELDT (A.). — Infections mononucleosis and meningoencephalitis. *Ugeskr. Laeg.* - Mars 1938, 100, 336-339.

SCHMIDT (V.), NYFELDT (A.). — Uber Mononucleosis infectiosa und Meningoencephalitis. *Acta Oto-Laryng. Stockh.* - 1938, 26, 680-688.

SCHULTZ (E. W.), TERRY, PRICE. — Listerella monocytogenes : cause of meningoencephalitis in man. *Proced. Soc. exp. Biol.* - Juin 1938, 38, 605-608.

SCHULTZ (E. W.). — Listerella infections; review. *Stanford med. Bull.* - Août 1945, 3, 135-151.

SCHULTZ (E. W.). — Die diaplacentare infektion im Tierexperément. *Geburts. U. Franenheilk.* - Avril 1958, 18, 315-318.

SCHULTZE (M. L.), WAHLE, WHITE. — Meningitis due to Listeria monocytogenes in case of disseminate Lupus erythematosus. *Amer. J. Clin. Path.* - Oct. 1953, 23, 1028-30.

SEASTONE (C. V.). — Pathogenic organisms of genus Listerella. *J. Exper. Méd.* - Août 1935, 62, 203-212.

SEDAILLAN (P.), BERTOYE, CARRAZ. — Les Listerioses humaines. *J. Méd. Lyon.* - Août 1949, 30, 589-593.

SEDAILLAN (P.), MOINECOURT, MARAL. — Infections à Listerella. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris.* - Mars 1948, 64, 346-350.

SEELIGER (H.). — Biotypen von Listeria monocytogenes. *Z. Hyg. Infekt. Kr.* - Mai 1954, 139, 389-392.

SEELIGER (H.). — Serologische Kreuzreaktionen zwischen Listeria monocytogenes und Enterokokken. *Z. Hyg. Infekt. Kr.* - 1955, 141, 15-24.

SEELIGER (H.). — Listeriose. - Johann Ambrosius Barth, édit., Leipzig, 2e édit., 1958.

SEELIGER (H.). — Die Widal und Komplementbindungs reaktion bei Listeriose. *Arztl. Wschr.* - Avril 1953, 8, 438.

SEELIGER (H.). — Zur Serodiagnostic der Listeriose mittels der Agglutination und Komplementbindungs reaktion. - *Z. Immun. Forsch.* - Mai 1953, 110, 252-264.

SEELIGER (H.), LEINWEBER (R.). — Listeria meningitis in der Schwangerschaft. *Münch. Med. Wschr.* - Nov. 1952, 94, 2317-22.

SEELIGER (H.), LINZENMEIER (G.). — Etude sérologique des souches de Listeria monocytogènes isolées en France. *Ann. Inst. Past.* - Janv. 1955, 88, 127.

SEELIGER (H.), LINZENMEIER (G.). — Die Listeriose und ihre Erreger. *Z. Hyg. Infekt. Kr.* - 1952-1953, 136, 335-378.

SEELIGER (H.), LINZENMEIER, JUNG. — Die Listeriose beim Menschen. *Dtsch. Med. Wschr.* - Mai 1952, 77, 583-587.

SEELIGER (H.), PLAB (M.). — Experimental studies on the induction and therapy of subacute Listeria infection in white mice. Study on the therapy of Listeriosis. *Aerztl. Forsch.* - Déc. 1959, 13, 581-586.

SEELIGER (H.), SOULZBACHER (F.). — Antigenic relationship between Listeria monocytogenes and Staphylococcus Aureus. *Canad. J. Microbiol.* - Mai 1956, 2, 220-231.

SHCHEGLOVA (M. K.). — Antibiotic action on the causative agent of Listerellosis. Traduct. *Antibiotiki. Moscou.* - Mars-avril 1959, 4, 53-57.

SHMELEVA (U. V.). — Oculoglandular form of Listerellosis; four cases. *Vestn. Oftal.* - 1953, 32, 46.

SIMON (H.). — Uber die Listerienenzephalitis. *Zbl. allg. Path. Anat.* - Sept. 1953, 90, 353-359.

SISTER (C.). — Listeria meningitis; a case report. *Hosp. Progr.* - Déc. 1957, 38, 134.

SMIT (J. M.), GRAY, THORP. — Reaction of splenic tissues in culture to Listeria monocytogenes. *Proced. Soc. Exp. Biol.* - Janv. 1957, 94, 162-166.

SMITH (C. W.), MARSHALL, EVELAND. — Identification of Listeria monocytogenes by the fluorescent antibody. *Proced. Soc. Exp. Biol.* - Avril 1960, 103, 842-845.

SOHIER (R.), BENAZET, PIECHAUD. — Sur un germe du genre Listeria apparemment non pathogène. *Ann. Inst. Past.* - Janv. 1948, 74, 54-57.

SOHIER (R.). — Comportement différent des Erysipelothrix et des Listeria sur milieu de culture à l'esculine. *Ann. Inst. Past.* - Janv. 1948, 74, 57-59.

STANLEY (N. F.). — Study on Listeria monocytogenes. Isolation of monocytosis producing agent. *Aust. J. Exp. Biol. med. Sc.* - Mars 1949, 27, 123-131.

STANLEY (N. F.). — The failure to isolate the organism from the human throat. *Aust. J .Exp. Biol. med. Sc.* - Janv. 1950, 28, 117-119.

STOENNER (H. G.), MENEIMER, FOSTER. — An outbreak of ovine listeriosis in Utah. *J. Amer. Vet. med. Ass.* - 1949, 115, 174-175.

STUTZ (L.). — Uber einen Fall von todlicher Listerien Encephalo meningitis. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* - Mars 1958, 171, 149-151.

TAPIE (J.), ANDRIEU, ENJALBERT, LAPORTE. — Méningites à Listeria monocytogènes. *Soc. Méd. Chir. et Pharm. Toulouse* - Juin 1954.

THIVOLET (J.), FROMENT, GONIN, PANSU. — Premier cas français d'endocardite infectieuse à Listeria monocytogènes. Congr. Franç. Méd., 1957 (31e session), 181-186.

TIECCO (G.). — La Listeriosi. *Vet. Ital.* - 1957, 8, 218-270.

TIMOFEEVA (A. N.), SHKURKO, VDALTSOVA. — Psychose istérienne. Traduct. *Z. Nevropat. et Psikhiat.* - Août 1953, 53, 625-631.

TSVETKOVA (E. M.). — Effect of the antibiotics from the tetracycline series and of the streptomycin and penicillin on experimental Listeriosis. *Antibiotiki.* - Sept.-Oct. 1959, 4, 58-61.

VALLEE (A.). — Un cas de listériose du lièvre en France. *Ann. Inst. Past.* - Déc. 1952, 83, 832.

VAN DER SCHAAF (A.), DE JONG (J. M.). — Listeriasis bij een kanarie. Listériose chez un canari. *T. Diergeneesk.* - 1951, 76, 79.

VAN DER SCHAAF (A.). — Listeriosis bij mens en dier. Listeriose chez l'homme et l'animal. *Ned. T. Geneesk.* - Sept. 1955, 99, 2855-58.

VAN DRIEST (G. W.), KAMPELMACHER (E. H.). — Een zuigeling met meningitis veroorzaakt door L.M. type II. *Ned. T. Geneesk.* - Juin 1958, 102, 1206.

VERGE (J.), GORET (P.). — Les maladies communes à l'homme et aux animaux. La Listériose ou Listérellose. *Rec. Méd. Vét.* - Janv. 1941, 117, 5-29.

VOGELS (G.), SEELIGER (H.). — Die cervico glandulare from der menslichen Listeriose. *Med. Mschr.* - Oct. 1957, 11, 648-650.

VOILQUIE (J.). — Contribution à l'étude de la Listériose humaine. Thèse Méd. Lyon, 1959.

WALDMANN (K.), BARTELT, OPITZ. — Meningo encephalitis listeriosa. *Dtsch. med. Wschr.* - Oct. 1958, 83, 1898-1900.

WEBB (R. A.). — Listeria monocytogenes isolated from case of infectious mononucleosis. *Lancet.* - Juil. 1943, 2, 5-10.

WELSHIMER (H.), WINGLEWISCH (N.). — Listeriosis summary of seven cases of Listeria meningitis. *J.A.M.A.* - Nov. 1959, 171, 1319-23.

WELSHIMER (H.). — Staphylococcal antibody production in response to injections with L.M. *J. Bact.* - Mars 1960, 79, 456-457.

WINN (J. F.), CHERRY, KING. — Listeriosis a potential health problem. *Ann. New York. Acad. Sc.* - Juin 1958, 70, 624-631.

YOUNG (S.). — Circling disease in sheep in Shetland due to Listeria monocytogenes. *Vet. Rec.* - 1956, 68, 459.

ZAWIRSKA (B.). — Listerioza wrodzona. Listeriose congénitale. *Pat. polska.* - Janv.-mars 1959, 10.

ZINCK (A.), DE MELLO, BURKART. — Listeriosis field and laboratory studies and aureomycin activity. *Amer. J. Vet. Res.* - 1951, 12, 194.

ZIPPLIES (G.). — Uber bakterielle reizotoffe aus Listeria monocytogenes. *Arch. Exp. Veternarmed.* - 1957, 9, 816-834.